

Aus der Klinik Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
(Komm. Direktor: Prof. Dr. M. Steinfath)
(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. N. Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

DIE HERZFREQUENZVARIABILITÄT ZUR PRÄDIKTION DES BLUTDRUCKABFALLS NACH EINLEITUNG EINER ALLGEMEINANÄSTHESIE

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

JULIA KORTE

(Bielefeld)

Kiel (2010)

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. B. Bein

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. B. Dreßke

Tag der mündlichen Prüfung: 6.10.2010

Abkürzungen:

ASA	American Society of Anesthesiologists- Physical Status Classification (Klassifikation der Amerikanischen Gesellschaft für Anästhesiologie)
BIS	Bispektraler Index
BMI	Body Mass Index (Körpermassenindex)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
HF	High Frequency (Hochfrequenzbereich)
HR	Heart Rate (Herzfrequenz)
HRV	Heart Rate Variability (Herzfrequenzvariabilität)
LF	Low Frequency (Niedrigfrequenzbereich)
LF/HF	Low to High Frequency Ratio (Verhältnis vom Niedrig- zum Hochfrequenzbereich)
TP	Total Power (Fläche unter dem Powerspektrum)
VLF	Very Low Frequency (sehr niedriger Frequenzbereich)

Inhalt

T1. Einleitung	1
T2. Material und Methoden	6
2.1 Einschlusskriterien	6
2.2 Ausschlusskriterien	6
2.3 Analyse der HRV (Herzfrequenzvariabilität)	7
2.4 Messzeitpunkte	10
2.5 Randomisierung	10
2.6 Studienablauf	11
2.7 Analyse des Blutdruckverhaltens und Therapie der Kreislaufstörungen	14
2.8 Statistik.....	14
3. Ergebnisse	16
3.1 Demographische Daten, ASA-Status, Nikotinabusus, Vorerkrankungen	16
3.2 Medikamenteneinnahme am Tag der Operation	18
3.3 Hämodynamische Daten	19
3.4 HRV-Daten	23
3.4.1 LF/HF	23
3.4.2 Total Power	25
4. Diskussion	30
4.1 Arterielle Hypotonie und das perioperative Outcome	31
4.2 HRV unter dem Einfluss des autonomen Nervensystems	33
4.3 Einsatz der HRV als Prädiktor für arterielle Hypotonie in der Spinal- und Allgemeinanästhesie	35
4.4. Einfluss von Medikation, Alter und Geschlecht auf die HRV	37
4.4.1 Der Einfluss von Medikamenten auf die HRV	37
4.4.2 Der Einfluss des Lebensalters auf die HRV	38
4.4.3 Der Einfluss des Geschlechts auf die HRV	39
4.5 Prophylaktische Vasopressorgabe	40
4.6 Limitationen der Studie.....	40
4.7 Ausblick	41
5. Zusammenfassung	42
6. Literaturverzeichnis	45
Danksagung	52
Lebenslauf.....	53

1. Einleitung

Der arterielle Blutdruck erreicht sein Maximum während der Auswurfphase (systolischer Blutdruck) und sein Minimum während der Füllungsphase des Herzens (diastolischer Blutdruck). Außerdem kommt dem mittleren arteriellen Blutdruck eine klinische Bedeutung zu. Der mittlere arterielle Blutdruck ist definiert als der „zeitliche Mittelwert der Drücke an dem jeweiligen Messort im Arteriensystem und wird durch Integration der Druckpulskurven über die Herzzykluszeit bestimmt“ (Mutschler et al., 2007a). Die Blutdruckregulation und -modulation kann sowohl kurz-, mittel-, als auch langfristig erfolgen. Für die kurzfristige Modulation spielt das autonome Nervensystem, repräsentiert durch den Parasympathikus und den Sympathikus eine entscheidende Rolle, während mittelfristig die Regulation hormonell über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) erfolgt. Über die Anpassung des Blutvolumens an die Kreislagsituation durch Änderungen der renalen Diurese, sowie die Hormone Adiuoretin (ADH) und Atriopeptin, erfolgt die langfristige Regulation. Die zentrale Kreislagssteuerung findet über Neurone im Hypothalamus und der Formatio reticularis statt (Mutschler et al., 2007). Der Blutdruck selbst entspricht dem Produkt aus Herzminutenvolumen und Gefäßwiderstand. Das Herzminutenvolumen wird errechnet durch die Multiplikation des Herzschlagvolumens mit der Herzfrequenz. Die Herzfrequenz unterliegt zahlreichen Einflüssen, insbesondere denen des autonomen Nervensystems. Diese Einflüsse bewirken, dass der Abstand von einem Herzschlag zum nächsten nicht starr mit exakt gleichem Abstand erfolgt, sondern variiert. Die Herzfrequenzvariabilität (Heart Rate Variability, HRV) bezeichnet somit die physiologische Variation des Abstandes von einem Herzschlag zum nächsten.

Es ist seit langem bekannt, dass die Herzfrequenz, der arterielle Blutdruck und andere hämodynamische Parameter von Herzschlag zu Herzschlag fluktuieren (Akselrod et al., 1981). Erste Erkenntnisse hierzu wurden im 18. Jahrhundert durch Stephen Hales während der Durchführung von Tierversuchen zur Blutdruckmessung gesammelt. Hales bemerkte, dass ein Zusammenhang zwischen der Atmung, der Blutdruckhöhe und der Intervalldauer zwischen den einzelnen Herzschlägen besteht (Akselrod et al., 1981). Den Einfluss des autonomen Nervensystems auf die HRV konnten Akselrod und seine Mitarbeiter 1981 erstmals quantitativ zeigen. Ihnen gelang es mit Hilfe der Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität bei der Durchführung von experimentellen Tierversuchen darzulegen, wie sich das

autonome Nervensystem mit seinen beiden Anteilen, dem Parasympathikus und dem Sympathikus, sowie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System jeweils in unterschiedlichen Frequenzbereichen repräsentieren. Diese Frequenzbereiche besitzen auch heute noch allgemeine Gültigkeit. In der Literatur wird das Frequenzspektrum mit drei Frequenzbereichen, die zwischen 0,003-0,4 Hz liegen, unterschieden und in einen sehr niedrigen Frequenzbereich (Very Low Frequency, VLF, 0,003-0,04 Hz), einen niedrigen Frequenzbereich (Low Frequency, LF, 0,04-0,15 Hz) und einen hohen Frequenzbereich (High Frequency, HF, 0,15-0,4 Hz) unterteilt. Während der sehr niedrige Frequenzbereich (VLF) Einflüsse des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) sowie der Temperaturregulation repräsentiert (Taylor et al., 1998), steht der niedrige Frequenzbereich (LF) für den Einfluss beider Systeme, also für sympathische und parasympathische Aktivität. (Akselrod et al., 1981, Pomeranz et al., 1985). Der Hochfrequenzbereich (HF) bildet hingegen nur die Aktivität des Parasympathikus ab. (Akselrod et al., 1981, Pomeranz et al., 1985, Pagani et al., 1986, Jokkel et al., 1995, Houle and Billman, 1999). Als kennzeichnende Größe für das Verhältnis von parasympathischer zu sympathischer Aktivität gilt der LF/HF-Quotient (Pagani et al., 1986, Fleisher et al., 1996).

Frühere invasiv-experimentelle Studien erlaubten Einblicke in das Zusammenspiel einzelner Faktoren auf die HRV. In Tierversuchen war es beispielsweise möglich, den sympathischen Grenzstrang durch bilaterale Entfernung des Ganglion stellatum zu durchtrennen (Sympathektomie) und folglich den Sympathikus irreversibel zu blockieren (Pagani et al., 1986). Ziel der Studie war zu analysieren, inwieweit diese Blockade zu einem Abfall oder Anstieg im sehr niedrigen (VLF), niedrigen (LF) und/oder hohen Frequenzbereich (HF) führte. Das heute eingesetzte Verfahren der HRV-Analyse ist hingegen nichtinvasiv. Mit Hilfe eines EKGs kann die Variabilität der Herzfrequenz gemessen werden. Anschließend folgt die Computer gestützte Auswertung. Klinische Anwendung fand die nichtinvasive HRV-Messung in den 60er Jahren auf dem Gebiet der Geburtshilfe. Die Arbeitsgruppe um Hon stellte fest, dass fetaler Stress zu einer Variabilität der einzelnen Herzschläge führte, noch bevor eine Änderung der Herzfrequenz auffiel (Hon, 1958). In der Anästhesie fanden klinische Untersuchungen zur HRV-Messung sowohl während der Durchführung von Allgemeinanästhesien als auch während der Durchführung von Regionalanästhesien statt. Während der Durchführung einer Allgemeinanästhesie beobachteten Deutschmann und Mitarbeiter eine Reduktion einzelner Frequenzen (Deutschmann

et al., 1994). Kimura und Kollegen wiesen in einem Fallbericht auf die Veränderungen der HRV bei Durchführung einer Spinalanästhesie hin (Kimura et al., 1994). Den Zusammenhang zwischen HRV und Blutdruckabfällen während einer Spinalanästhesie untersuchten Hanss und Mitarbeiter in einer Studie an Patientinnen unter Spinalanästhesie (Hanss et al., 2005). Bei der Durchführung einer Spinalanästhesie liegen die Ursachen für die postspinale arterielle Hypotonie in einer präganglionären Blockade des sympathischen Grenzstranges, auf die unterschiedlich ausgeprägt ein Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes folgt (Hanss et al., 2006b). Es konnte gezeigt werden, dass der LF/HF-Quotient einen Prädiktor für das Auftreten einer arteriellen Hypotonie während der Spinalanästhesie darstellen kann. In den Untersuchungen konnte ein Grenzwert für den LF/HF-Quotienten von 2,5 ermittelt und bestätigt werden (Hanss et al., 2005, Hanss et al., 2006a, Hanss et al., 2006b): Patienten mit einem LF/HF-Quotienten $\geq 2,5$ wiesen ein deutlich höheres Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypotonie während der Spinalanästhesie auf als diejenigen mit einem LF/HF Quotienten $< 2,5$. Ein erhöhter LF/HF-Quotient wurde dabei als eine Erhöhung der sympathischen Aktivität interpretiert (Hanss et al., 2008). In der Allgemeinanästhesie dagegen liegen bisher nur wenige Studien zur Bedeutung der HRV im Zusammenhang mit arterieller Hypotonie vor. Die bisher durchgeführten Arbeiten schlossen Patienten mit Diabetes mellitus ein, um den prädiktiven Wert der HRV im Bezug auf autonome Dysfunktion zu untersuchen (Knüttgen et al., 2005, Huang et al., 2006). Die Häufigkeit arterieller Hypotonien bei Einleitung einer Allgemeinanästhesie wird in der aktuellen Literatur mit 9-23 % beziffert (Borghi et al., 2002, Reich et al., 2005). Arterielle Hypotonie wird im Allgemeinen als systolischer Blutdruckabfall unter 30 % vom Ausgangswert (Borghi et al., 2002) oder als systolischer Blutdruck von unter 80 mmHg (Hanss et al., 2006a) definiert. In der vorliegenden Studie wurde arterielle Hypotonie in Anlehnung an die Kieler Voruntersuchungen definiert als ein Blutdruckabfall unter 80 mmHg. Durch pathophysiologische Gefäßveränderungen im Rahmen der Arteriosklerose sind bei Einleitung einer Allgemeinanästhesie Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren bezüglich der Entwicklung einer arteriellen Hypotonie besonders gefährdet. In Deutschland werden pro Jahr etwa 100.000 kardiochirurgische Eingriffe durchgeführt (Gummert et al., 2008). Schätzungsweise wären demnach 9000 bis 23.000 dieser Patienten dem Risiko ausgesetzt, eine arterielle Hypotonie während der Einleitung einer Allgemeinanästhesie zu entwickeln.

Der koronare und zerebrale Perfusionsdruck sind wichtige Determinanten des perioperativen Outcomes. Insbesondere hämodynamische Schwankungen und Tachykardien beeinflussen das perioperative Outcome erheblich negativ (Reich et al., 1999, Jain et al., 1997). Es ist also wichtig, Patienten zu identifizieren, die bei Narkoseeinleitung eine arterielle Hypotonie entwickeln könnten. Für die Identifikation reicht eine präoperative Datenerhebung zu Alter, Geschlecht und Medikation nicht aus, vielmehr scheint auch der Zustand des autonomen Nervensystems eine Rolle zu spielen. Das zeigte eine Untersuchung von Knuttgen und Kollegen an 35 Diabetikern. Das Risiko für das Auftreten einer arteriellen Hypotonie während der Anästhesieeinleitung wurde nicht durch die allgemeinen Daten wie Alter, Geschlecht oder Medikation bestimmt, sondern konnte nur mit Hilfe der HRV eingeschätzt werden (Knuttgen et al., 2005).

Neben der Identifizierung von Patienten, die gefährdet sind, arterielle Hypotonien während der Narkoseeinleitung zu entwickeln, gilt es, das optimale Regime zur Prophylaxe zu evaluieren. Bisher fehlen jedoch evidenzbasierte Daten, ob der Einsatz kolloidaler Flüssigkeiten oder von Vasopressoren zur Prophylaxe arterieller Hypotonien zu bevorzugen ist. Sowohl Volumensubstitution (Buggy et al., 1997) als auch Vasopressoren werden im klinischen Alltag zur Verhinderung arterieller Hypotonien bei der Narkoseeinleitung eingesetzt (Meersschaert et al., 2002, Morelli et al., 2005). Bei Patienten unter Spinalanästhesie war die prophylaktische Anwendung von Vasopressoren dem Regime der intensiven Prähydratation mittels Kolloidgabe überlegen. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe reduzierten dennoch beide Vorgehensweisen signifikant das Auftreten von arteriellen Hypotonien (Hanss et al., 2006a).

Während der letzten Jahre wurde die HRV von vielen klinischen Disziplinen im Hinblick auf ihre Aussagefähigkeit untersucht (Paris et al., 2001). Um die Ergebnisse vergleichbarer zu machen, wurden 1996 Standards zur HRV-Messung veröffentlicht (Electrophysiology, 1996). Im Bereich der Anästhesie ist es durch eine Vielzahl von Studien für die Spinalanästhesie gelungen, mittels der präoperativen HRV-Messung mit anschließender prophylaktischer Kolloid- oder Vasopressorengabe die Rate arterieller Hypotonien signifikant zu reduzieren. Für die Narkoseeinleitung einer Allgemeinanästhesie wäre ein Rückgang arterieller Hypotonien ebenso wünschenswert und könnte dazu beitragen, die perioperative Morbidität und Mortalität zu minimieren.

Folgende Fragestellungen wurden überprüft:

Kann eine Analyse der HRV vor der Einleitung einer Allgemeinanästhesie arterielle Hypotonien bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die sich einer Operation am Herzen in Hypothermie unterziehen müssen, voraussagen?

Zeigt der LF/HF Quotient $< 2,5$ ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypotonie an, als ein LF/HF Quotient $\geq 2,5$?

Kann eine prophylaktische Gabe von Vasopressoren bei erhöhtem LF/HF-Quotient eine arterielle Hypotonie verhindern, ohne zu unerwünschten Nebenwirkungen zu führen?

2. Material und Methoden

Nach Genehmigung des Antrages durch die Ethikkommission wurden 101 kardiochirurgische Patienten nach schriftlicher Einverständniserklärung in drei Gruppen der prospektiv randomisierten Studie eingeschlossen.

2.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Studie waren Alter ≥ 18 Jahre, ein ASA (American Society of Anesthesiologists) Status von II-IV, ein elektiver kardiochirurgischer Eingriff in Hypothermie, sowie das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung.

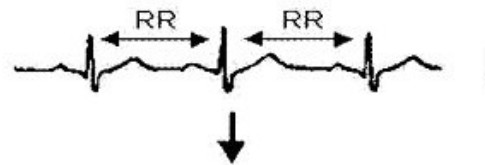
2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren ein Alter < 18 Jahre, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz (EF $< 40\%$), Unverträglichkeit gegenüber Propofol, Notfalleingriffe, Demenz, Schwangerschaft, sowie die Teilnahme an anderen klinischen Studien.

3 Patienten zeigten am Tag der Operation bei der ersten HRV-Analyse Herzrhythmusstörungen und wurden daher von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen.

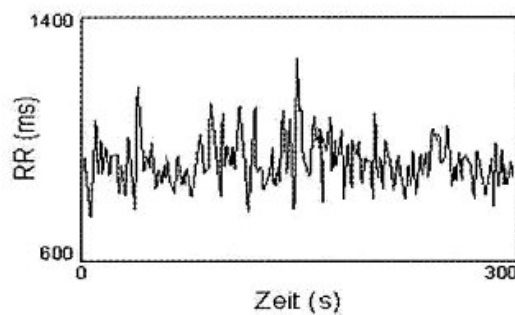
2.3 Analyse der HRV (Herzfrequenzvariabilität)

Abbildung 1: Methodik der Spektralanalyse (Modifiziert nach Paris 2001).



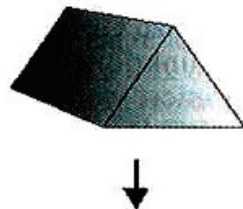
EKG

Abbildung 1a



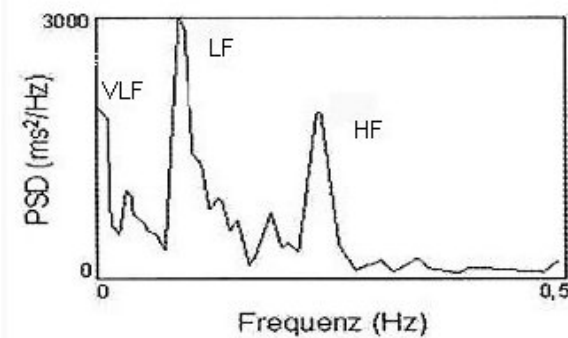
Tachogramm

Abbildung 1b



FFT-Formel

Abbildung 1c



Powerspektrum

Abbildung 1d

Abbildung 1a: Darstellung des EKG. Die Abstände der RR-Intervalle werden gemessen. Abbildung 1b: Tachogramm: RR-Abstände aufgetragen gegen die Zeit. Abbildung 1c: Fast Fourier Transformation (Spektralanalyse). Abbildung 1d: Resultat der Analyse: Powerspektrum mit 3 Frequenzbereichen: VLF (Very Low Frequency, sehr niedriger Frequenzbereich im Bereich von 0,003-0,04 Hz), LF (Low Frequency, niedriger Frequenzbereich 0,04-0,15 Hz), sowie HF (High Frequency, Hochfrequenzbereich 0,15-0,4 Hz).

Die HRV-Messung innerhalb der Untersuchung wurde nach den Empfehlungen der European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology (Electrophysiology, 1996) durchgeführt. In der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, wurde das Gerät Vario Cardio TF4 (Olomouc, Tschechien) zur HRV-Messung eingesetzt. Wie in Abbildung 1a dargestellt, ermöglicht das nicht-invasive Verfahren die Erfassung der RR-Abstände eines aufgezeichneten EKGs. Diese Erfassung erfolgt mit einer Abtastrate von 1024 Hz. Für die Durchführung der Messung ist ein Sinusrhythmus erforderlich. Anschließend wird die RR-Intervalldauer über die Zeit (Tachogramm) dargestellt. Auf der Ordinate der Abbildung 1b ist die RR-Intervalldauer in Millisekunden aufgetragen, auf der Abszisse die Zeit in Sekunden. Das Tachogramm kann auf verschiedene Weise weiter ausgewertet werden: Im Zeitbereich („Time Domain“) oder im Frequenzbereich („Frequency Domain“). Die einfachste Methode ist die Zeitbereich-Methode („Time Domain“), die statistische Verfahren wie die Standardabweichung benutzt. Die Standardabweichung wird direkt aus der Dauer der so genannten normalen RR-Intervalle berechnet (Electrophysiology, 1996). Die HRV-Messung kann einmal als Langzeitanalyse oder als Kurzzeitanalyse durchgeführt werden. In der von mir durchgeführten Studie wurde die Kurzzeitanalyse (fünfminütige HRV-Messung) eingesetzt. Pro Messung wurden 256 Herzschläge und somit 256 RR Intervalle ausgewertet. Für die Kurzzeitanalyse eignet sich die Analyse im Frequenzbereich („Frequency Domain“) zur weiteren Auswertung (Electrophysiology, 1996). Bei dieser Methode stehen nichtparametrische und parametrische Verfahren zur weiteren Analyse zur Verfügung. Die schnelle (Fast) Fourier Transformation (FFT) stellt ein häufig genutztes, nichtparametrisches Verfahren dar und wurde in dieser Studie zur Analyse der HRV eingesetzt. Abbildung 1c zeigt, wie das Tachogramm der Fast

Fourier Transformation unterworfen wird. Das Prinzip von Fourier besagt, dass jede komplexe periodische Schwingung, also auch die Herzfrequenz, in einzelne sinusoidale Schwingungen aufgeteilt werden kann. Da die HRV als Fluktuation der Intervalle zwischen zwei aufeinander folgenden R-Wellen verstanden wird, liegt zu jedem Zeitpunkt auch ein unterschiedliches Muster von einzelnen sinusartigen Kurven unterschiedlicher Frequenz vor. Die Aufgabe der Fourier Transformation ist die Überführung eines zeitbezogenen Signals in einen Frequenzbereich. Dieses Frequenzspektrum ist durch die Fast Fourier Transformation zeitlos. Abbildung 1d zeigt das Ergebnis der Spektralanalyse: ein Powerspektrum mit Frequenzen zwischen 0,003 und 0,4 Hz. In Abbildung 1d ist auf der Ordinate die Power Spectral Density (PDS), die spektrale Energiedichte in ms^2/Hz , aufgetragen und auf der Abszisse die Frequenz von 0-0,5 Hz. Die Fläche unter dem Powerspektrum ist die Total Power (TP). Das Powerspektrum wird in drei Teilbereiche mit unterschiedlichen Frequenzen, die auf der Abbildung 1d als Spitzen dargestellt sind und mit VLF, LF und HF gekennzeichnet sind, unterschieden.

VLF (Very Low Frequency): 0,003-0,04 Hz

LF (Low Frequency): 0,04-0,15 Hz

HF (High Frequency): 0,15-0,4 Hz

Von Bedeutung für die Gruppeneinteilung dieser Untersuchung war der Quotient aus LF zu HF, der das Verhältnis von sympathischer zu parasympathischer Aktivität widerspiegelt (Pagani et al., 1986, Paris et al., 2001, Fleisher, 1996). In Vorarbeiten an Patienten unter Spinalanästhesie konnte ein LF/HF Wert von 2,5, als Grenzwert ermittelt werden (Hanss et al., 2005, Hanss et al., 2006b, Hanss et al., 2006a). Werte über 2,5 spiegeln ein Überwiegen der sympathischen Aktivität wieder und wurden in der vorliegenden Studie daher als pathologische Herzfrequenzvariabilität eingestuft.

Die Analyse der aufgezeichneten EKG Rohdaten (Schläge) erforderte eine korrekte Erkennung von Artefakten. Diese erfolgte zunächst Computer gestützt und anschließend, nach den Empfehlungen der Task Force (Electrophysiology, 1996), manuell. Als Artefakte wurden RR-Intervalle definiert, die um mehr als 40 % von den vorausgegangenen RR-Intervallen abwichen. Erst nach Kontrolle und nach manueller Entfernung von Artefakten wurde die Analyse mit Hilfe der oben genannten Fast Fourier Transformation durchgeführt. Die Patienten wurden zur Vermeidung von Artefakten aufgefordert während der HRV-Messung, bei einer

erwünschten Atemfrequenz von 16-18 pro Minute, ruhig zu liegen (Electrophysiology, 1996).

2.4 Messzeitpunkte

Die HRV-Messungen erfolgten am Operationstag und wurden für die Gruppen 1-3 wie folgt gewählt:

HRV-Baseline

HRV-Post-Infusion

HRV-Post-Narkoseeinleitung

Nach der HRV-Messung Baseline bekamen alle Patienten 500 ml Kolloidlösung (Hydroxyethylstärke 6 %, 130/0,4, Voluven®, Fresenius Kabi, Bad Homburg).

Erst daraufhin erfolgte die zweite HRV-Messung (HRV-Post-Infusion).

Im Anschluss daran begann die Anästhesieeinleitung gefolgt von einer weiteren Messung (HRV-Post-Narkoseeinleitung).

2.5 Randomisierung

Alle Patienten der Studie wurden anhand ihres LF/HF-Quotienten den Gruppen zugeteilt.

Gruppe 1: Kontrollgruppe mit physiologischer HRV

LF/HF Baseline $< 2,5$ sowie LF/HF Postinfusion $< 2,5$

Anschließend erfolgte bei Patienten mit pathologischem LF/HF-Quotienten die Randomisierung in eine Kontroll-, sowie eine Therapiegruppe.

Gruppe 2: Kontrollgruppe mit pathologischer HRV

LF/HF Baseline $\geq 2,5$ sowie LF/HF Postinfusion $\geq 2,5$

Gruppe 3: Therapiegruppe Vasopressor mit pathologischer HRV

LF/HF Baseline $\geq 2,5$, oder LF/HF Postinfusion $\geq 2,5$

Nach der zweiten HRV-Messung (HRV Post-Infusion) erhielten die Patienten der Gruppe 3 Noradrenalin (Arterenol® 0,03 µg/kg/min) in 500 ml Sterofundin® über eine IVAC-Pumpe (IVAC Star Flow, 6, 128779 NC, Typ 581 CG) unter ständiger Kontrolle des Blutdrucks während der gesamten Narkoseeinleitung.

Anhand der LF/HF ergab sich folgende Aufteilung:

Gruppeneinteilung:
Kontrollgruppe 1 n = 50
Kontrollgruppe 2 (pathologische HRV) n = 37
Therapiegruppe 3 (Vasopressor) n = 11

2.6 Studienablauf

Die Patienten wurden am Tag vor dem operativen Eingriff mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und nach Einwilligung durch Unterschrift in die Studie eingeschlossen. Die Patienten waren von 24 Uhr am Vortag bis zur Operation am folgenden Morgen nüchtern. Die Prämedikation erfolgte standardisiert mit 7,5 mg Midazolam p. o. Die eigene Medikation der Patienten wurde durch den aufklärenden Anästhesisten entsprechend den Anforderungen der Operation angepasst. Die Herz-Kreislauf-Medikation wurde fortgesetzt. Die Daten bezüglich Medikamenteneinnahme von Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren) Angiotensin-1-Rezeptorblockern, Calciumantagonisten, Clonidin, Digitalisglykosiden, Diuretika, Nitraten, und β -Rezeptorblockern wurden erhoben. Im Anästhesie-Einleitungsraum wurden die Patienten in Rückenlage gelagert und Maßnahmen zur Überwachung der Vitalparameter und der HRV-Messung getroffen: Anlage der Blutdruckmanschette mit automatischer fünfminütiger Messung, Aufkleben von EKG-Elektroden, Anlage des Messgurtes auf Brusthöhe zur HRV-Messung. Um die Qualität der Ableitung zu verbessern, wurde Ultraschallgel (Aquasonic® 100 Parker Laboratories Inc., Fairfield, New Jersey, USA), auf den Messgurt aufgetragen. Nun folgte in ruhiger Atmosphäre die erste HRV-Messung (HRV-Baseline). Des Weiteren wurde die Blutdruckmessung invasiv (IBP, Invasive Blood Pressure) durch Punktion der A. radialis oder je nach Gefäßbeschaffenheit der

A. femoralis mittels Einbringen eines Drucksensors fortgeführt. Nach Legen des Venenzugangs erfolgte die Infusionsgabe von 500 ml kolloidalem Flüssigkeitsersatz (Voluven®, Hydroxyethylstärke 6 % 130/0,4, Fresenius Kabi, Bad Homburg) und anschließend die HRV-Messung (HRV-Post-Infusion). Nach der HRV Messung wurde Sterofundin® (1/1 E, Braun) zum Offenhalten des Venenzugangs mit einer Flussrate von 2 ml/kg/h infundiert. Die Induktion der Allgemeinanästhesie wurde mit Sufenta® mite 10 (0,8 µg/kg/h, Sufentanilhydrogencitrat Janssen Cilag GmbH) und Propofol 4 µg/ml (MCT Fresenius) als target controlled infusion (TCI) durchgeführt. Die Muskelrelaxierung zur Intubation erfolgte mit Esmeron® (0,6 mg/kg Rocuroniumbromid). Sufenta® mite (0,8 µg/kg/h) und Propofol (reduziert auf 2 µg/ml) wurden zur Aufrechterhaltung der Narkose weiterhin verabreicht.

Der Blutdruck wurde während der Narkoseeinleitung kontinuierlich überwacht und minütlich dokumentiert. Nach der Narkoseeinleitung erfolgte die HRV-Messung Post-Narkoseeinleitung. Mit dem sich anschließenden Patiententransfer in den Operationssaal war die Studie beendet.

Im Folgenden ist der Studienablauf schematisch dargestellt.

Schematische Darstellung des Studienablaufes:

Kontrollgruppe	Pathologische Kontrolle	Therapiegruppe Vasopressor
Monitoring: Blutdruck, Herzfrequenz, EKG	Monitoring: Blutdruck, Herzfrequenz, EKG	Monitoring: Blutdruck, Herzfrequenz, EKG
HRV-Messung (Baseline)	HRV-Messung (Baseline)	HRV-Messung (Baseline)
Infusion: 500 ml Kolloidlösung	Infusion: 500 ml Kolloidlösung	Infusion: 500 ml Kolloidlösung
HRV-Messung (Post-Infusion)	HRV-Messung (Post-Infusion)	HRV-Messung (Post-Infusion)
Narkoseeinleitung: Minütliche Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz	Narkoseeinleitung: Minütliche Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz	Narkoseeinleitung: Minütliche Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz
		Perfusorgesteuerte Arterenolgabe
HRV-Messung Post-Narkoseeinleitung	HRV-Messung Post-Narkoseeinleitung	HRV-Messung Post-Narkoseeinleitung

2.7 Analyse des Blutdruckverhaltens und Therapie der Kreislaufstörungen

Als arterielle Hypotonie galt ein systolischer Blutdruck < 80 mmHg. Ein systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg wurde als arterielle Hypertonie eingestuft.

Im Rahmen der Narkoseeinleitung war mit einem Blutdruckabfall oder -anstieg zu rechnen. Hier wurden vier Kreislaufreaktionen unterschieden, denen jeweils ein bestimmtes Therapieregime zugeordnet war:

1. Kein Blutdruckabfall

Systolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg. In dieser Kreislauftsituation waren keine Maßnahmen zur Kreislaufstabilisierung notwendig. Es wurde nur Sterofundin® mit einer Flussrate von 2 ml/kg/h zum Offen halten des Venenzugangs gegeben.

2. Moderater Blutdruckabfall

Systolischer Blutdruckabfall unter 100-80 mmHg.

Bei einem systolischen Blutdruck von < 100 mmHg erhielt der Patient Noradrenalin-Boli à 3 µg.

3. Kritischer Blutdruckabfall

Der systolische Blutdruck fiel unter 80 mmHg. Hier wurden ebenso Noradrenalin-Boli à 3 µg gegeben bis ein Blutdruck von 100 mmHg erreicht war.

Im Falle eines Blutdruckanstieges, im Rahmen der Gruppe 3 (Therapiegruppe Vasopressor) galt:

4. Kritischer Blutdruckanstieg

Lag der systolische Blutdruck ≥ 160 mmHg, musste die Infusion sofort abgebrochen werden und Urapidil-Boli (Ebrantil®) à 5 mg verabreicht werden bis der systolische Blutdruck < 140 mmHg gesunken war.

2.8 Statistik

Die Datenanalyse wurde mit dem Statistikprogramm Graph Pad PRISM (Version 5.02, San Diego, Kalifornien, USA) durchgeführt.

Die Daten wurden zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. Die parametrischen Daten (demographische Daten) wurden mittels des Student-t-Test für unverbundene Stichproben ausgewertet. Mit Hilfe der einseitigen

Varianzanalyse für normalverteilte Daten (One-Way-ANOVA) und der sich anschließenden Bonferroni Korrektur für multiple Tests wurden die Variablen der einzelnen Gruppen zu unterschiedlichen Messzeitpunkten analysiert.

Für die nicht parametrischen Daten (LF/HF, Total Power) wurde der Mann-Whitney-U-Test ausgeführt. Die einseitige Varianzanalyse für nicht normalverteilte Daten erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test und dem Dunn-Test. Für die erhobenen Daten zu Nikotinabusus, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme am Tag der Operation, Noradrenalinverbrauch, der Häufigkeit von arterieller Hypotonie (systolischer Blutdruck < 80 mmHg) sowie arterieller Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg) während der Narkoseeinleitung in den unterschiedlichen Gruppen wurde der Vierfeldertest zur Auswertung herangezogen.

Alle parametrischen Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung ($MW \pm SD$) dargestellt; alle nicht parametrischen Daten als Median und 25./75. Perzentile. Signifikanzniveau: $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten, ASA-Status, Nikotinabusus, Vorerkrankungen

98 Patienten wurden in die Untersuchung zur HRV-Analyse eingeschlossen, davon 50 Patienten in die Gruppe 1 (Kontrollgruppe), 37 Patienten in die Gruppe 2 (pathologische Kontrolle) und 11 Patienten wurden der Gruppe 3 (Therapiegruppe) zugeordnet und erhielten als Therapieregime eine prophylaktische, perfusorgesteuerte körporgewichtsadaptierte Noradrenalingabe.

Die Patienten waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, BMI, ASA, Ejektionsfraktion, Nikotinabusus und Vorerkrankungen vergleichbar. In Gruppe 3 zeigten sich allerdings signifikant ($p = 0,033$) mehr Hypertoniker als in Gruppe 1 und 2, (Tabelle 1).

Tabelle 1: Demographische Daten, ASA-Status, Nikotinabusus, Vorerkrankungen

		Gruppen		
		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
		n = 50	n = 37	n = 11
Alter	Jahre	70 ± 9	67 ± 9	66 ± 10
Geschlecht	m/w	35/15	33/4	11/0
Gewicht	kg	83 ± 15	84 ± 12	88 ± 16
Größe	cm	172 ± 8	173 ± 8	174 ± 5
BMI	kg/m ²	28 ± 5	28 ± 5	29 ± 5
ASA	II/III/IV	3/46/1	6/31/0	1/9/4
EF	%	61 ± 12	66 ± 10	64 ± 15
Nikotinabusus		20	16	3
Arterieller Hypertonus		46	28	11 *
Hypercholesterinämie		37	26	9
Diabetes mellitus		9	11	2
Niereninsuffizienz		6	6	1
Myokardinfarkt		25	11	4
Cerebrovask. Ereignis		3	1	0

Tabelle 1: Gruppe 1 = Kontrollgruppe = Patienten mit LF/HF < 2,5; Gruppe 2 = pathologische Kontrolle = Patienten mit LF/HF ≥ 2,5; Gruppe 3 = Therapiegruppe = Patienten mit LF/HF ≥ 2,5 und prophylaktischer Vasopressorengabe; n = Anzahl der Patienten; BMI = Körpermassenindex (Body mass index); ASA = American Society of Anesthesiologists; EF = Ejektionsfraktion; Myokardinfarkt = Zustand nach Myokardinfarkt; cerebrovask. Ereignis = Zustand nach cerebrovaskulärem Ereignis; m = Anteil der männlichen Patienten; w = Anteil der weiblichen Patienten; kg = Kilogramm; cm = Zentimeter. * p < 0,05 versus Gruppe 1 und Gruppe 2.

Daten sind dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung.

3.2 Medikamenteneinnahme am Tag der Operation

Am Tag der Operation wurde die HerzKreislaufmedikation notiert. Zwischen den einzelnen Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Medikamenteneinnahme (Tabelle 2).

Tabelle 2: Medikamenteneinnahme am Tag der Operation

Medikamente	Gruppen		
	Gruppe 1 n = 50	Gruppe 2 n = 37	Gruppe 3 n = 11
ACE-Hemmer	3	2	1
AT ₁ -Antagonisten	1	2	0
Ca-Antagonisten	9	2	0
Clonidin	4	5	2
Digitalisglykoside	0	1	0
Diuretika	9	3	1
Nitrate	5	2	1
β-Blocker	28	22	7

Tabelle 2: Gruppe 1 = Kontrollgruppe = Patienten mit LF/HF < 2,5; Gruppe 2 = pathologische Kontrolle = Patienten mit LF/HF ≥ 2,5; Gruppe 3 = Therapiegruppe = Patienten mit LF/HF ≥ 2,5 und prophylaktischer Vasopressorengabe; n = Anzahl der Patienten; ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, AT₁-Antagonisten = Angiotensin-1-Rezeptorblocker; Ca-Antagonisten = Calciumantagonisten; β-Blocker = β-Rezeptorblocker.

3.3 Hämodynamische Daten

Die erhobenen Kreislaufparameter der drei Gruppen zu den drei verschiedenen Zeitpunkten (Baseline, Post-Infusion, Post-Einleitung) wurden miteinander verglichen (Tabelle 3). Hierbei waren Blutdruckhöhe (systolischer und diastolischer Blutdruck in mmHg) und Sauerstoffsättigung des Blutes (%) in allen drei Gruppen zu den Zeitpunkten Baseline und Post-Infusion vergleichbar. Zum Zeitpunkt der HRV-Messung Baseline zeigte sich in Gruppe 2 im Mittel mit 73 ± 12 eine signifikant höhere Herzfrequenz gegenüber Gruppe 1 ($63 \pm 12/\text{Minute}$) und Gruppe 3 ($68 \pm 11/\text{Minute}$). Dieser Unterschied blieb auch weiterhin für die zweite HRV-Messung (Post-Infusion) bestehen. Die Herzfrequenz der Gruppe 2 lag zum Zeitpunkt Post-Infusion bei $73 \pm 14/\text{Minute}$, hingegen in Gruppe 1 bei $64 \pm 14/\text{Minute}$ und in Gruppe 3 bei $68 \pm 9/\text{Minute}$. Bei der letzten HRV-Messung (Post-Einleitung) waren Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, systolischer und diastolischer Blutdruck in allen Gruppen vergleichbar.

Das Ziel, einen Blutdruckabfall in Gruppe 3 durch prophylaktische Vasopressorengabe zu verhindern, wurde erreicht. Für den niedrigsten systolischen und diastolischen Blutdruckwert während der Einleitung (Tabelle 3) zeigte sich, dass in den Kontrollgruppen 1 und 2 die systolischen Blutdruckwerte im Mittel mit 97 ± 17 mmHg und 90 ± 18 mmHg signifikant ($p < 0,05$) niedriger waren als in Gruppe 3 mit 112 ± 20 mmHg. Der diastolische Blutdruckwert in Gruppe 3 lag mit 54 ± 6 mmHg jeweils um 7 mmHg höher als in den beiden Kontrollgruppen. Dementsprechend bestand auch für die diastolischen Blutdruckwerte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Δ RR (systolischer Ausgangsblutdruck abzüglich niedrigstem systolischen Blutdruck) in Gruppe 3 betrug lediglich 18 ± 24 mmHg und war signifikant niedriger ($p < 0,05$) als Δ RR in Gruppe 1 und 2 mit 46 ± 18 mmHg und 51 ± 33 mmHg. Zwischen Gruppe 1 und 2 bestand kein signifikanter Unterschied. 5 Patienten der Gruppe 1 (10 %) und 6 Patienten der Gruppe 2 (16,2 %) zeigten eine arterielle Hypotonie. Gruppe 1 und 2 unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Das Auftreten von arterieller Hypertonie (Messzeitpunkt: 5 Minuten nach der Einleitung) zeigte zwischen den einzelnen Gruppen (7 Patienten in Gruppe 1; 5 in Gruppe 2; 2 in Gruppe 3) keinen signifikanten Unterschied. Die Patienten der Gruppe 1 und 2 erhielten $6,7 \pm 10$ µg, bzw. $10,9 \pm 16$ µg Noradrenalin, die Patienten der Gruppe 3 hingegen durchschnittlich $40,5 \pm 7$ µg Noradrenalin. Die verabreichte Menge

Noradrenalin der Gruppen 1 und 2 gegenüber Gruppe 3 war signifikant geringer (Abbildung 3). Zwischen Gruppe 1 und 2 bestand kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 3: Hämodynamische Daten und Noradrenalingabe

Zeitpunkt			Gruppen		
			Gruppe 1 n = 50	Gruppe 2 n = 37	Gruppe 3 n = 11
Baseline	SBP	mmHg	143 ± 21	141 ± 33	130 ± 12
	DBP	mmHg	77 ± 15	77 ± 16	80 ± 7
	HR	1/min	63 ± 12	73 ± 12*	68 ± 11
	SaO ₂	%	96 ± 3	96 ± 3	94 ± 2
Post-Infusion	SBP	mmHg	152 ± 27	149 ± 26	136 ± 13
	DBP	mmHg	74 ± 14	72 ± 14	76 ± 9
	HR	1/min	64 ± 14	73 ± 14	68 ± 9
	SaO ₂	%	97 ± 3	96 ± 3	95 ± 4
Post-Einleitung	SBP	mmHg	107 ± 18	108 ± 23	121 ± 22
	DBP	mmHg	53 ± 12	55 ± 10	60 ± 7
	HR	1/min	52 ± 9	58 ± 11	52 ± 9
	SaO ₂	%	99 ± 1	99 ± 1	99 ± 0
Niedrigster Wert	SBP	mmHg	97 ± 17	90 ± 18	112 ± 20*
	DBP	mmHg	47 ± 10	47 ± 7	54 ± 6*
	HR	1/min	48 ± 9	52 ± 10	51 ± 8
Noradrenalin		µg	6,7 ± 10	10,9 ± 16	40,5 ± 7*
Δ RR		mmHg	46 ± 18	51 ± 33	18 ± 24*

Tabelle 3: Gruppe 1 = Kontrollgruppe = Patienten mit LF/HF < 2,5; Gruppe 2 = pathologische Kontrolle = Patienten mit LF/HF ≥ 2,5; Gruppe 3 = Therapiegruppe =

Patienten mit $LF/HF \geq 2,5$ und prophylaktischer Vasopressorengabe; n = Anzahl der Patienten; Zeitpunkt: Baseline = präoperative HRV-Messung; Post-Infusion = HRV-Messung nach Gabe von 500 ml kolloidalem Flüssigkeitsersatz; Post-Einleitung = Messung 15 Minuten nach Beginn der Narkoseeinleitung; niedrigster Wert = niedrigster gemessener Wert während der Narkoseeinleitung; Noradrenalin = durchschnittlicher Noradrenalinverbrauch während der Einleitung; ΔRR = präoperativer systolischer Blutdruck abzüglich dem niedrigsten gemessenen Wert des systolischen Blutdruckes während der Einleitung; SBP = systolischer Blutdruck; DBP = diastolischer Blutdruck; HR = Herzfrequenz; SaO_2 = Sauerstoffsättigung des Blutes; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; 1/min = Herzschläge pro Minute; μg = Mikrogramm. * $p < 0,05$. Daten sind dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung.

Abbildung 2: ΔRR

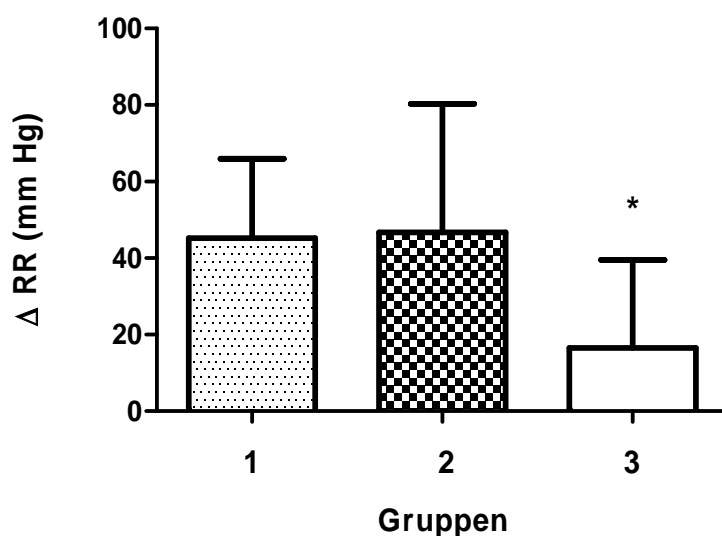


Abbildung 2: Dargestellt ist für alle drei Gruppen (gekennzeichnet mit 1-3) die Blutdruckdifferenz vom systolischen Blutdruck zum Zeitpunkt Baseline (Ausgangswert) zum niedrigsten systolischen Blutdruck der Einleitung (ΔRR). Gruppe 1 = Kontrollgruppe = Patienten mit $LF/HF < 2,5$; Gruppe 2 = pathologische Kontrolle = Patienten mit $LF/HF \geq 2,5$; Gruppe 3 = Therapiegruppe = Patienten mit $LF/HF \geq 2,5$ und prophylaktischer Vasopressorengabe. * $p < 0,05$. Abgebildet sind Mittelwert und Standardabweichung.

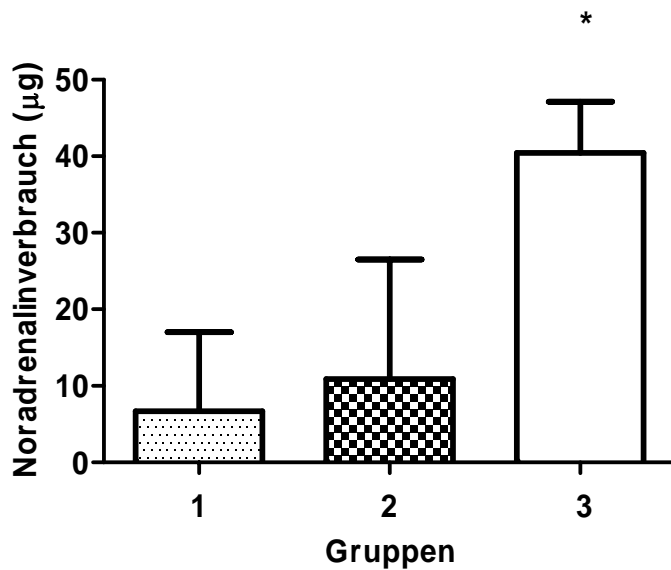
Abbildung 3: Noradrenalinverbrauch der Einleitung in μg 

Abbildung 3: Dargestellt für alle drei Gruppen (gekennzeichnet mit 1-3) jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung des Noradrenalinverbrauches in μg . Gruppe 1 = Kontrollgruppe = Patienten mit $\text{LF}/\text{HF} < 2,5$; Gruppe 2 = pathologische Kontrolle = Patienten mit $\text{LF}/\text{HF} \geq 2,5$; Gruppe 3 = Therapiegruppe = Patienten mit $\text{LF}/\text{HF} \geq 2,5$ und prophylaktischer Vasopressorengabe. * $p < 0,05$.

3.4 HRV-Daten

3.4.1 LF/HF

Die HRV-Messung wurde zu drei verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Die Patienten der Gruppe 1 wiesen zum Zeitpunkt Baseline definitionsgemäß eine signifikant niedrigere LF/HF auf als die der Gruppe 2 und 3. Dieser Unterschied persistierte auch nach der Gabe von 500 ml kolloidalem Flüssigkeitsersatz, sowie zwischen Gruppe 1 und 2 zum Zeitpunkt der letzten HRV-Messung (Tabelle 4).

Tabelle 4: HRV-Daten: LF/HF-Quotient zu drei verschiedenen Zeitpunkten

Zeitpunkt		Gruppen		
		Gruppe 1 n = 50	Gruppe 2 n = 37	Gruppe 3 n = 11
Baseline	LF/HF	0,74 (0,52/0,95)*	3,2 (1,9/4,7)	4,8 (2,3/7,5)
Post-Infusion	LF/HF	0,72 (0,35/1,34)*	3,2 (1,4/5,1)	3,7 (2,8/5,9)
Post-Einleitung	LF/HF	0,57 (0,26/0,97)*	1,0 (0,52/2,3)	n. v.

Tabelle 4: Gruppe 1 = Kontrollgruppe = Patienten mit LF/HF < 2,5; Gruppe 2 = pathologische Kontrolle = Patienten mit LF/HF ≥ 2,5; Gruppe 3 = Therapiegruppe = Patienten mit LF/HF ≥ 2,5 und prophylaktischer Vasopressorengabe; n = Anzahl der Patienten; Zeitpunkt: Baseline = präoperative HRV-Messung (Post-Infusion) = HRV-Messung nach Gabe von 500 ml kolloidalem Flüssigkeitsersatz; Post-Einleitung = HRV-Messung 15 Minuten nach Beginn der Narkoseeinleitung; LF/HF = Ratio vom Hochfrequenzbereich zum niedrigen Frequenzbereich; n. v. = nicht vorhanden. Werte sind als Median und 25./75. Perzentile gezeigt.

Abbildung 4: LF/HF Baseline

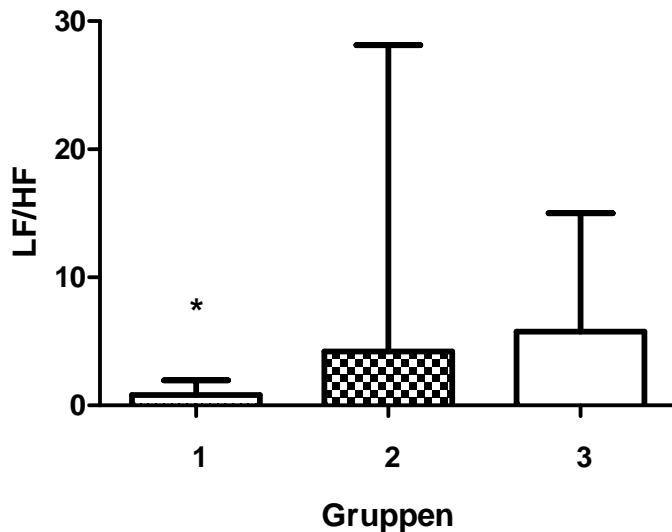


Abbildung 3: Dargestellt ist auf der Ordinate der LF/HF-Quotient zum Zeitpunkt Baseline. Auf der Abszisse sind alle drei Gruppen dargestellt: Gruppe 1 = Kontrollgruppe = Patienten mit $LF/HF < 2,5$; Gruppe 2 = pathologische Kontrolle = Patienten mit $LF/HF \geq 2,5$; Gruppe 3 = Therapiegruppe = Patienten mit $LF/HF \geq 2,5$ und prophylaktischer Vasopressorengabe. * $p < 0,05$. Abbildung zeigt Mittelwert und Standardabweichung.

3.4.2 Total Power

Die Total Power wurde retrospektiv für die beiden Kontrollgruppen analysiert (Tabelle 5). Die Patienten der Gruppe 1 und 2 mit einer Total Power $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ wurden mit den Patienten der Gruppe 1 und 2 mit einer Total Power $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ zum Messzeitpunkt Baseline verglichen. Ausgewertet wurde in wie weit die Differenz zwischen systolischem Ausgangsblutdruck und niedrigstem systolischem Wert der Einleitung (ΔRR), der durchschnittliche Noradrenalinverbrauch, sowie die Anzahl der Patienten die Noradrenalin erhielten, zwischen den Patienten mit einer Total Power Baseline $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ und denen mit einer Total Power Baseline $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ divergierte (Tabelle 6).

53 Patienten wiesen eine Total Power $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ und 34 Patienten $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ zum Zeitpunkt Baseline auf. Die Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant in ihrem Noradrenalinverbrauch ($p = 0,1998$). Dieser lag in der Gruppe (Total Power $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$) mit $9,8 \pm 14 \mu\text{g}$ nur leicht über dem der Patienten mit einer Total Power $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ ($6,4 \pm 10 \mu\text{g}$). 34 der insgesamt 53 Patienten mit einer Total

Power $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ benötigten Noradrenalin. In der Gruppe mit einer Total Power $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ benötigten 17 von insgesamt 34 Patienten Noradrenalin. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,2648$). Der Blutdruckabfall der Patienten mit einer Total Power $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ lag mit $46 \pm 24 \text{ mmHg}$ nur ein mmHg höher als in der anderen Gruppe und zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,9954$). Die Receiver-Operating Characteristics-Analyse (Abbildung 5) macht deutlich, dass das Kriterium Total Power $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ und Total Power $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ nicht geeignet ist, Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die einen Blutdruckabfall (ΔRR = präoperativer systolischer Blutdruck abzüglich dem niedrigsten gemessenen Wert des systolischen Blutdruckes der Einleitung) zeigen, zu identifizieren. Die resultierende Kurve fällt mit der Winkelhalbierenden zusammen. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,5036; dies gilt als nicht aussagekräftig. Der p-Wert ist mit 0,9549 nicht signifikant.

Tabelle 5: HRV-Daten: Total Power zu drei verschiedenen Zeitpunkten

Zeitpunkt		Gruppen			
		TP $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$		TP $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$	
Baseline	TP n = 53	202 (89/319)		n = 34	1018 (638/1392)
Post-Infusion	TP n = 39	246 (103/353)		n = 48	1210 (780/2024)
Post-Einleitung	TP n = 42	169 (79/342)		n = 42	1880 (1224/7023)

Tabelle 5: TP $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ = Total Power $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ der Gruppen 1 und 2; TP $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ = Total Power $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ der Gruppen 1 und 2. Zeitpunkt: Baseline = präoperative HRV-Messung; Post-Infusion = HRV-Messung nach Gabe von 500 ml kolloidalem Flüssigkeitsersatz; Post-Einleitung = HRV-Messung 15 Minuten nach Beginn der Narkoseeinleitung; TP = Total Power: Fläche unter dem Powerspektrum, mit der Dimension ms^2/Hz ; n = Anzahl der Patienten. Daten sind dargestellt als Median und 25./75. Perzentile.

Tabelle 6: Hämodynamische Daten, Noradrenalingabe und Total Power

		Gruppe	
		TP \geq 500 ms ² /Hz n = 53	TP \geq 500 ms ² /Hz n = 34
Noradrenalinverbrauch	μ g	9,8 \pm 14	6,4 \pm 10
Noradrenalin	n	34	17
Δ RR	mmHg	46 \pm 24	45 \pm 24

Tabelle 6: TP < 500 ms²/Hz = präoperative HRV-Messung der Total Power < 500 ms²/Hz der Gruppe 1 und 2; TP \geq 500 ms²/Hz = präoperative HRV-Messung der Total Power \geq 500 ms²/Hz der Gruppe 1 und 2; n = Anzahl der Patienten; Noradrenalinverbrauch = Noradrenalinverbrauch während der Einleitung; Noradrenalin = Anzahl der Patienten die Noradrenalin während der Einleitung erhielten; Δ RR = präoperativer systolischer Blutdruck abzüglich dem niedrigsten gemessenen Wert des systolischen Blutdruckes der Einleitung; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; μ g = Mikrogramm. * p < 0,05. Daten sind dargestellt als Mittelwerte und Standardabweichung sowie als Median und 25./75. Perzentile.

Abbildung 5: Receiver-Operating Characteristics-Analyse für die Total Power < 500 ms²/Hz und die Total Power ≥ 500 ms²/Hz

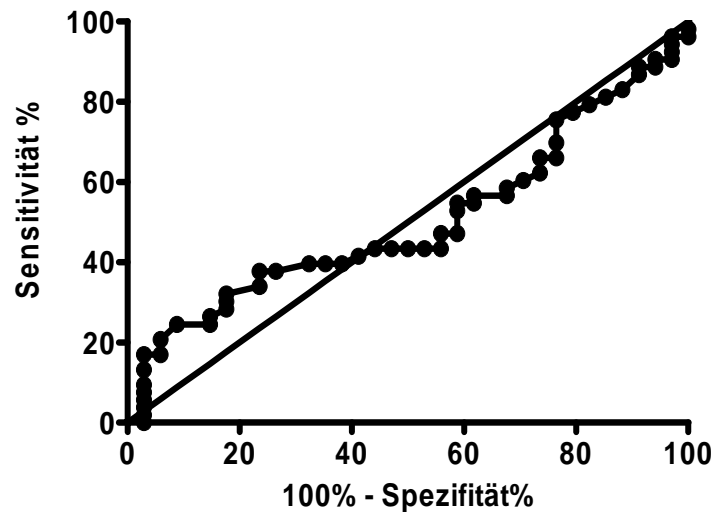


Abbildung 5: Receiver-Operating Characteristics- Analyse. Sensitivität (Ordinate) und Spezifität (Abszisse) sind für den Blutdruckabfall (Δ RR) nach dem Kriterium: Total Power < 500 ms²/Hz und Total Power ≥ 500 ms²/Hz aufgetragen. Ebenso graphisch dargestellt ist die Winkelhalbierende.

Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,5036; $p = 0,9549$.

Abbildung 6: Noradrenalingabe und Total Power

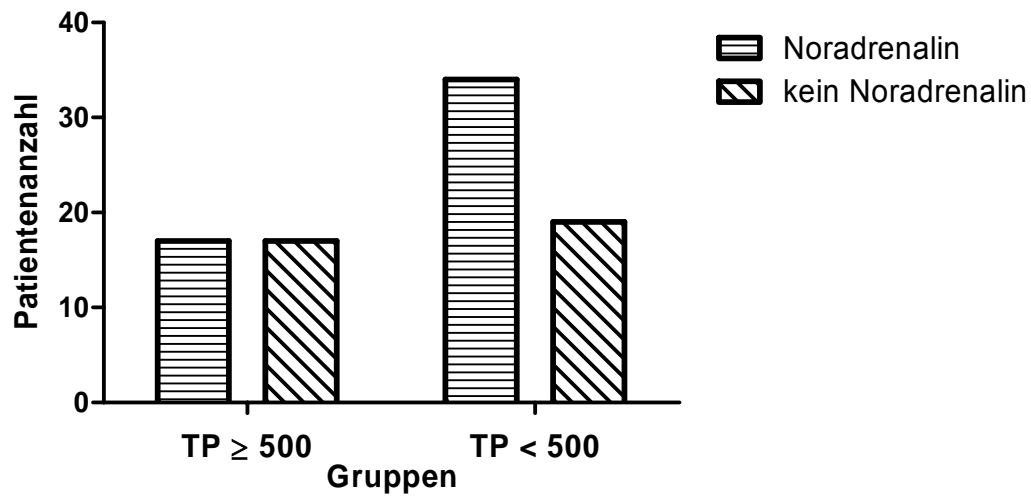


Abbildung 6: Auf der Ordinate ist die Patientenanzahl aufgetragen. Auf der Abszisse sind für die Total Power $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ und Total Power $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ die Patienten mit und ohne Noradrenalingaben aufgeführt. TP $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ = präoperative HRV-Messung der Total Power $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$; Baseline TP $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ = präoperative HRV-Messung der Total Power $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$. Kein signifikanter Unterschied bezüglich des Noradrenalinverbrauches in beiden Gruppen ($p = 0,2648$).

4. Diskussion

In der vorliegenden prospektiv randomisierten Studie an 98 kardialen Hochrisikopatienten wurde der Zusammenhang zwischen der präoperativ erhobenen HRV und der Inzidenz arterieller Hypotonien (systolischer Blutdruck < 80 mmHg) während der Einleitung einer Allgemeinanästhesie untersucht.

Die Patienten wurden anhand ihres LF/HF-Quotienten in drei Gruppen eingeteilt. Für die Gruppe 1 (Kontrollgruppe) wurde angenommen, dass die Patienten dieser Gruppe weniger gefährdet sind, einen Blutdruckabfall zu erleiden als die Patienten der Gruppen 2 und 3 mit erhöhter LF/HF. Zur Prophylaxe des Blutdruckabfalls während der Narkoseeinleitung wurde Noradrenalin (0,03 µg/kg/min), bei den Patienten der Gruppe 3 (Therapiegruppe Vasopressor), erfolgreich eingesetzt. Die prophylaktische Vasopressorengabe verhinderte eine arterielle Hypotonie während der Narkoseeinleitung. Im Vergleich mit den Kontrollgruppen war das Risiko für arterielle Hypotonie in dieser Gruppe signifikant geringer. Die Rate an arterieller Hypertonie (systolischer Blutdruck > 160 mmHg) als Nebenwirkung des in der Studie eingesetzten Noradrenalins war nicht signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollgruppen.

Im Vergleich von Gruppe 1 und 2 entwickelten die Patienten aus Gruppe 2 mit pathologischer HRV nicht häufiger arterielle Hypotonien als die Patienten in Gruppe 1. Ebenso war kein Unterschied bezüglich des durchschnittlichen Vasopressorenbedarfes zwischen den beiden Gruppen auszumachen. Die präoperative LF/HF ist somit nicht geeignet, um Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, die ein erhöhtes Risiko für arterielle Hypotonien aufweisen, vor Narkoseeinleitung zu identifizieren.

Die retrospektive Analyse der Total Power zeigte keinen signifikanten Unterschied bei Patienten mit einer Total Power < 500 ms²/Hz, oder ≥ 500 ms²/Hz im Hinblick auf Vasopressorenverbrauch und Blutdruckabfall. Anhand dieser Variablen konnte nicht zwischen kardialen Hochrisikopatienten mit dem Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypotonie und den Patienten ohne Risiko für arterielle Hypotonie während der Narkoseeinleitung differenziert werden.

4.1 Arterielle Hypotonie und das perioperative Outcome

Die Art und Weise der Durchführung einer Allgemeinanästhesie leistet einen wesentlichen Beitrag zum perioperativen Outcome. Sie gilt als eine der drei Säulen neben dem chirurgischen Eingriff und der Komorbidität im Hinblick auf die perioperative Morbidität und Mortalität (Fleisher und Anderson, 2002). Reich und Kollegen bestätigten die These und wiesen auf die negativen Auswirkungen von intraoperativer arterieller Hypotonie auf das perioperative Outcome hin. Sie zeigten in einer retrospektiven Studie, durchgeführt in der Herz-Thorax-Chirurgie an 2149 Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass Operation unter Allgemeinanästhesie unterzogen, dass intraoperative hämodynamische Instabilität, wie Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz das postoperative Ergebnis negativ beeinflussen. Für die Beurteilung des postoperativen Outcomes wurden drei Kriterien gewählt: Mortalität nach der Bypass-Operation während der Hospitalisationsphase, Eintreten von neurologischen Komplikationen (Transitorische ischämische Attacke oder Insult) während der Operation und bis 24 Stunden postoperativ und ein neu aufgetretener Myokardinfarkt bis 48 Stunden nach dem Eingriff. Insgesamt ereigneten sich 50 Todesfälle, 51 neurologische Ereignisse (Transitorische ischämische Attacke oder Insult) sowie 85 Myokardinfarkte. Die intraoperativ erhobenen hämodynamischen Daten zeigten eine signifikante Assoziation mit dem postoperativen Outcome und waren den präoperativ erhobenen Daten zu Risikofaktoren der Patienten überlegen (Reich et al., 1999). Die Arbeitsgruppe um Monk erweiterte den postoperativen Untersuchungszeitraum auf die Ein-Jahres-Überlebensrate nach der Operation. Bei Patienten mit intraoperativen arteriellen Hypotoniephasen war das Mortalitätsrisiko signifikant erhöht (Monk et al., 2005). Dieses Ergebnis bestätigt die Untersuchungsergebnisse von Reich und Kollegen. Inwieweit sich arterielle Hypotonie auf die einzelnen Organsysteme auswirkt wird in weiteren Studien deutlich. Hinsichtlich der kardialen Morbidität waren EKG-Veränderungen (Überleitungsstörungen, Schenkelblöcke), insbesondere jedoch Bypasszeit und Klemmzeit der Aorta sowie Blutdruckabfälle (systolischer Blutdruckabfall < 90 mmHg) von Bedeutung (Jain et al., 1997). Auf den cerebralen Blutfluss wirkt sich der Grad der arteriellen Hypotonie aus. Kety und Mitarbeiter beobachteten bei einem MAP Abfall um 26 % eine Reduktion des cerebralen Blutflusses um 12 % (Kety et al., 1950). Ein doppelt so hoher MAP Abfall um 50 %

führte in einer weiteren Studie zu einem Abfall der cerebralen Perfusion um 20 % (Kleinerman et al., 1958). Auch arterielle Hypotoniephasen während der Anästhesieeinleitung führen zu erhöhter postoperativer Morbidität (prolongierter Krankenhausaufenthalt) und Mortalität (Reich et al., 2005). Bei der durchschnittlich 15 Minuten dauernden Einleitung waren Morbidität und Mortalität bei Patienten mit arteriellen Hypotoniephasen mit 13,3 % signifikant höher, als bei Patienten ohne arterielle Hypotoniephasen (8,6 %) (Reich et al., 2005).

Die arterielle Hypotonie während der Narkoseeinleitung ist nach Datenlage mit 9-23% (Borghi et al., 2002, Reich et al., 2005) ein häufig auftretendes Ereignis. In unserer Studie lag der Blutdruckabfall mit 10 % in Gruppe 1 und 16,2 % in Gruppe 2 im Rahmen der angegebenen Werte in der Literatur. Als Risikofaktoren für arterielle Hypotonien in den ersten 10 Minuten nach Induktion der Narkose publizierte die Arbeitsgruppe um Reich eine ASA Klassifikation von III-IV, einen MAP-Ausgangswert < 70 mmHg, ein Lebensalter von ≥ 50 Jahren, die Durchführung der Anästhesieeinleitung mit Propofol (Hypnotikum) sowie eine erhöhte Dosis Fentanyl (Analgetikum). Als erhöhte Dosis galten > 5 $\mu\text{g/kg}$ Fentanyl während der Narkoseeinleitung. Als gering wurde eine Dosis von 0-1,50 $\mu\text{g/kg}$ bezeichnet (Reich et al., 2005). Zu den von Reich und Mitarbeiter aufgezählten Risikofaktoren zählen auch die Wahl des Hypnotikums sowie die Dosis des Analgetikums, weshalb in der vorliegenden Untersuchung eine niedrige Dosis Sufentanil (0,8 $\mu\text{g/kg/h}$) gewählt wurde. Auf den Einsatz von Propofol wurde nicht verzichtet, da es seit den achtziger Jahren in der Klinik eingesetzt wird (Tramer et al., 1997) und sich durch eine hervorragende Kinetik auszeichnet (Deegan, 1992). Für die Narkoseinduktion zeigt Propofol einen schnelleren Wirkungseintritt als volatile Anästhetika und weniger Irritationen der Luftwege (Smith et al., 1994). Neben diesen Möglichkeiten, Propofol zur Narkoseinduktion und zur -aufrechterhaltung, in der Regionalanästhesie und zur Sedierung auf Intensivstationen einzusetzen, wiesen Borgeat und Kollegen auch auf die Wirkung von Propofol als Antiemetikum und Anxiolytikum hin (Borgeat et al., 1994). Als Nebenwirkung von Propofol gilt das bereits erwähnte erhöhte Risiko für die Entwicklung arterieller Hypotonien (Reich et al., 2005, Wilson et al., 2006). Die Studie von Huang und seiner Forschungsgruppe zeigte allerdings, dass trotz der Wahl von Etomidat als Hypnotikum sowie einer niedrigen Dosis Fentanyl von 2 $\mu\text{g/kg}$ ein Blutdruckabfall nur unzureichend verhindert werden konnte (Huang et al., 2006).

4.2 HRV unter dem Einfluss des autonomen Nervensystems

Die Messung der Herzfrequenzvariabilität ist eine nichtinvasive Methode zur Beurteilung des autonomen Nervensystems. Für die vorliegende Untersuchung waren die LF/HF sowie die Total Power von Bedeutung.

Die LF/HF gilt als Maß für die autonome Balance (Akselrod et al., 1981, Pagani et al., 1986, Fleisher et al., 1996, Paris et al., 2001). Aufbauend auf den Untersuchungen bei Patienten zur Spinalanästhesie (Hanss et al., 2005, Hanss et al., 2006a, Hanss et al., 2006b) wurde in den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit der LF/HF-Quotient zur individuellen Risikostratifizierung im Hinblick auf die Entwicklung arterieller Hypotonien verwendet. Ein erhöhter LF/HF-Quotient spiegelt dabei das Überwiegen der sympathischen Aktivität, assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypotonie während der Anästhesieeinleitung. Pagani und Mitarbeiter erforschten in verschiedenen Untersuchungen, inwieweit das Verhältnis des niedrigen Frequenzbereiches zum hohen Frequenzbereich das Gleichgewicht des autonomen Nervensystems abbildet. In der Ruhephase im Liegen zeigten die 16 eingeschlossenen Patienten der Untersuchung eine LF/HF Reduktion (Pagani et al., 1986) was als ein Überwiegen der parasympathischen Aktivität gedeutet wurde. Während des Kipptischversuches hingegen wurde ein LF/HF Anstieg festgestellt. Er wurde ausgelöst durch den plötzlichen Blutdruckabfall während des Versuches als Ausdruck erhöhter sympathischer Aktivität (Pagani et al., 1986). Eine weitere Untersuchung von Pagani und seinem Team mit oral verabreichten β -Blockern stützte die genannte Hypothese: unter Propranolol (0,2 mg/kg p. o.) als Sympathikolytikum ist während des Kipptischversuches ein reduzierter LF/HF Anstieg zu verzeichnen, verursacht durch die Blockade des Sympathikus (Pagani et al., 1986). Hanss et al. verdeutlichten in ihren Untersuchungen ebenfalls die Bedeutung des LF/HF-Quotienten für die Beurteilung des autonomen Nervensystems und zeigten, dass Patienten mit pathologischer HRV ein erhöhtes Risiko für arterielle Hypotonien während der Spinalanästhesie aufweisen (Hanss et al., 2005, Hanss et al., 2006a, Hanss et al., 2006b).

Bezüglich der Interpretation des niedrigen Frequenzbereiches werden unterschiedliche Hypothesen diskutiert. Einige Autoren nehmen an, dass die LF sowohl sympathische als auch parasympathische Aktivität repräsentiert (Akselrod et al., 1981, Pomeranz et al., 1985). Akselrod und Kollegen führten invasive Unter-

suchungen des autonomen Nervensystems an Hunden durch (Akselrod et al., 1981). Sie blockierten die β -adrenergen Rezeptoren durch Propranolol (0,1 mg/kg i. v.). Um die Aktivität des Parasympathikus zu provozieren, wurde Methoxamin (Vasokonstriktor) i. v. verabreicht (Akselrod et al., 1981). Dies führte zu einem Blutdruckanstieg. Durch die medikamentöse Blockade mit Propranolol war der Sympathikus ausgeschaltet und der LF Anstieg spiegelte somit die parasympathische Aktivität wieder. Die Aktivität des Sympathikus wurde durch Blockade des Parasympathikus mit Glycopyrrolat (0,01 mg/kg) und durch Blutdruckabfall (medikamentös ausgelöst durch Nitroprussid) provoziert. Dieses verursachte ebenfalls einen LF Anstieg (Akselrod et al., 1981). Beide Anteile bildeten sich also im LF-Bereich ab. Pagani und Mitarbeiter induzierten in einer weiteren Untersuchung pharmakologisch eine moderate arterielle Hypotonie mit Nitroglycerin bei Hunden. Hier ließ sich ein LF Anstieg (erhöhte sympathische Aktivität) provozieren. Die komplette Ausschaltung des Sympathikus ermöglichte anschließend eine beidseitige Entfernung des Ganglion cervicothoracicum (Ganglion stellatum) vom sympathischen Grenzstrang. Nach der bilateralen Entfernung war ein LF Anstieg nicht mehr auslösbar, so dass diese Arbeitsgruppe die LF als Reflektor für alleinige sympathische Aktivität bezeichnet (Pagani et al., 1986). Diese These stellen andere Arbeitsgruppen in Frage (Jokkel et al., 1995, Hopf et al., 1995, Houle and Billman, 1999). So publizierten Jokkel und Kollegen, dass der LF-Bereich hauptsächlich durch den Parasympathikus beeinflusst wird. An 16 gesunden Personen beobachteten sie, dass durch Propanololgabe LF und HF anstiegen, durch die anschließende Verabreichung von Atropin jedoch deutlich reduziert wurden (Jokkel et al., 1995). Wäre die LF nur ein Reflektor der sympathischen Aktivität hätte es nach Meinung der Untersucher durch die Blockade des Sympathikus mit Propranolol nicht zu einem Anstieg der LF kommen dürfen. Die cholinerge Blockade mit Atropin führte zu einer deutlichen Reduktion von LF und HF. Das zeigt nach Meinung der Untersucher den noch vor der Blockade vorhandenen Einfluss des Parasympathikus (Jokkel et al., 1995). Die Untersuchung wurde allerdings im Liegen durchgeführt, was zu einer verminderten sympathischen Aktivität geführt haben könnte.

Der Hochfrequenzbereich (HF) spiegelt die vagale Aktivität wieder (Akselrod et al., 1981, Pomeranz et al., 1985, Pagani et al., 1986, Jokkel et al., 1995, Houle and Billman, 1999). Pomeranz und Mitarbeiter bauten 1985 auf den Untersuchungen zur HRV an Hunden der Gruppe um Akselrod auf. Die klinische Studie wurde an zwei

aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Den Teilnehmern der Untersuchung wurde am ersten Tag Atropin (Parasympathikolytikum) verabreicht, die HRV liegend und anschließend stehend analysiert. Durch die Atropingabe zeigte sich eine Reduktion des HF-Bereiches in beiden Positionen (um jeweils 92 % im Liegen und 95 % im Stehen). Nach einer Zeit von 40 Minuten wurde eine Doppelblockade des autonomen Nervensystems mit zusätzlicher Propranololgabe (Sympathikolytikum) vorgenommen, ohne weitere Veränderung der Frequenzspektren. Unter Beibehaltung des Untersuchungskonzeptes wurde am zweiten Tag die Reihenfolge der Medikamentengabe verändert: zuerst Propranolol und anschließend Atropin. Propranolol zeigte keinen Einfluss auf die HF, während die Doppelblockade mit Atropin eine deutliche Reduktion des niedrigen Frequenzbereiches ergab (Pomeranz et al., 1985). Diese Ergebnisse verdeutlichen den alleinigen Einfluss des Parasympathikus auf die HF (Pomeranz et al., 1985), denn durch die Atropingabe mit der Folge einer HF Reduktion wird der Einfluss des Parasympathikus, der vor der Atropingabe nicht blockiert war, auf die HRV offensichtlich. Eine sympathische Komponente war nicht auszumachen (Pomeranz et al., 1985). Der sehr niedrige Frequenzbereich repräsentiert Einflüsse des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosterin-Systems) sowie der Temperaturregulation (Taylor et al., 1998) und repräsentiert somit die langfristige Blutdruckregulation.

4.3 Einsatz der HRV als Prädiktor für arterielle Hypotonie in der Spinal- und Allgemeinanästhesie

Während der Spinalanästhesie erweisen sich Blutdruckabfälle als eine häufige Komplikation (Hanss et al., 2006a). In der Geburtshilfe bei Sectio caesarea in Spinalanästhesie werden Blutdruckabfälle mit einer Häufigkeit von 30 % angegeben (Scherkel, 2008). Ursachen für die postspinale Hypotonie liegen in einer präganglionären Blockade des sympathischen Grenzstranges, auf die unterschiedlich ausgeprägt ein Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes folgt (Hanss et al., 2006b, Huang et al., 2006). Bei Patienten mit präspinal erhöhter LF/HF (erhöhte sympathische Aktivität) ist davon auszugehen, dass ein erhöhter Gefäßtonus vorliegt, der nach Blockade des Sympathikus den starken Blutdruckabfall bedingt. Hanss und Mitarbeiter zeigten 2005 in der Geburtshilfe bei Durchführung einer Spinalanästhesie den Zusammenhang zwischen erhöhter

präoperativer LF/HF und postspinaler arterieller Hypotonie. Retrospektiv erhobene Daten zeigten bei Patientinnen mit moderatem (systolischer Blutdruck unter 100 bis 80 mmHg) bis schwerem Blutdruckabfall (systolischer Blutdruck unter 80 mmHg) erhöhte LF/HF Werte. Die LF/HF-Ratio der Gruppe mit moderatem Blutdruckabfall betrug 2,8, in der mit schwerem Blutdruckabfall 2,7 (Hanss et al., 2005). Die Studie wurde um 19 Patientinnen im Rahmen eines prospektiven Studiendesigns ergänzt. Die Hypothese, dass ein LF/HF-Quotient $< 2,5$ mit einem geringeren Risiko arterieller Hypotonien während der Entbindung mittels Sectio caesarea behaftet ist, konnte prospektiv bestätigt werden (Hanss et al., 2005). Die gewonnenen Erkenntnisse führten zu einer weiteren Untersuchung an der gleichen Patientenpopulation (Hanss et al., 2006a). Es wurden 80 gesunde, schwangere Frauen, ASA I, die eine geplante Sectio caesarea in Spinalanästhesie bekamen, eingeschlossen. Die Ergebnisse bezüglich der Aussagekraft des LF/HF-Quotienten nutzten die Untersucher für ein prospektives Studiendesign, bestehend aus einer Kontroll- und einer Therapiegruppe. Dabei wurde der in der zuvor durchgeführten Studie ermittelte Grenzwert des LF/HF-Quotienten von 2,5, für die Gruppeneinteilung verwandt. Die Kontrollgruppe bestand aus 17 schwangeren Frauen mit einer LF/HF $< 2,5$ sowie 23 Patientinnen mit einem LF/HF-Quotienten von $\geq 2,5$. Weitere 40 Patientinnen mit einer LF/HF $\geq 2,5$ bildeten die Therapiegruppe und erhielten jeweils ein unterschiedliches Regime. Eingesetzt wurden entweder Vasopressoren (Akrinor®, AWD pharma, Dresden) oder Kolloide (Hydroxyethylstärke 6 % 130/0,4, Voluven®, Fresenius Kabi, Bad Homburg). Lediglich eine Patientin der Vasopressorengruppe und 3 Patientinnen der Kolloidgruppe entwickelten arterielle Hypotonien. In der Kontrollgruppe mit erhöhter LF/HF entwickelten 20 Patientinnen arterielle Hypotonien. Im Vergleich der Vielzahl an Studien zur Spinalanästhesie (Kimura et al., 1994, Introna et al., 1995, Chamchad et al., 2004, Hanss et al., 2005, Hanss et al., 2006a, Hanss et al., 2006b, Meyhoff et al., 2009) liegen für die Allgemeinanästhesie wenig Arbeiten vor. Sie beziehen sich auf Patientenpopulation mit Diabetes mellitus, um die Prädiktion der HRV in Bezug auf autonome Dysfunktion zu untersuchen (Knüttgen et al., 2005, Huang et al., 2006). In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb analysiert, ob das Studiendesign von Hanss und Mitarbeitern auf überwiegend männliche Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und einem Durchschnittsalter von 67 Jahren angewandt werden kann. Die Patienten der vorliegenden Untersuchung waren zu 80,6 % Männer, zu 39,8 % Raucher und 40,8 % hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten.

22,4 % waren an Diabetes mellitus erkrankt und 86,7 % wiesen einen arteriellen Hypertonus in der Anamnese auf. Patienten, die eine Spinalanästhesie für einen operativen Eingriff bekommen, sind in der Regel gesünder und weisen deutlich weniger Vorerkrankungen auf. Eine Dauermedikation ist selten indiziert. Die Integrität des autonomen Nervensystems darf bei jüngeren Patienten angenommen werden (Hanss et al., 2008).

4.4. Einfluss von Medikation, Alter und Geschlecht auf die HRV

Medikation der Patienten, Alter und Geschlecht könnten dazu führen, dass der LF/HF-Quotient in der Allgemeinanästhesie nicht zur präoperativen Risikoidentifikation eingesetzt werden kann.

4.4.1 Der Einfluss von Medikamenten auf die HRV

Die Einnahme von Medikamenten beeinflusst die HRV (Parati and Di Rienzo, 2003). In der vorliegenden Untersuchung mit kardialen Risikopatienten war es indiziert die Herz-Kreislauf-Medikation fortzusetzen. Die Medikamente wurden einzeln oder als Kombination verabreicht. Eingesetzt wurden: ACE-Hemmer, Angiotensin-1-Rezeptorblocker, Calciumantagonisten, Clonidin, Digitalisglykoside, Diuretika, Nitrate und β -Rezeptorblocker. Im Vergleich zu diesem Patientenkollektiv waren die Patientinnen, die eine Sectio caesarea in Spinalanästhesie bekamen, gesund und deshalb ohne Dauermedikation. Als Ausschlusskriterien galten Erkrankungen wie chronische Hypertonie, Schwangerschaftshypertonus, Präeklampsie sowie das Vorliegen eines HELLP Syndromes (Hypertonus, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets) (Hanss et al., 2006a). Dies schloss den Einsatz von Antihypertensiva aus. Die Dauermedikation der kardiovaskulären Risikopatienten könnte sich also auf die LF/HF auswirken, ebenso der Gesundheitszustand (Hanss et al., 2008). Dies wird ebenfalls in einer Studie von Lampert und Kollegen zu den Auswirkungen einer β -Blockertherapie auf die HRV bei einem Untersuchungszeitraum von sechs Wochen deutlich. Die Daten von 88 Patienten mit β -Blocker Therapie wurden verglichen mit den Daten von 96 Patienten ohne β -Blockertherapie. Eingeschlossen wurden Patienten die mit akutem Myokardinfarkt hospitalisiert wurden. Bei Patienten die nach dem Herzinfarkt keine β -Blockertherapie erhielten, war nach sechs Wochen ein deutlicher Anstieg der LF/HF zu verzeichnen, wohingegen es bei den Patienten unter β -Blockertherapie zu einem deutlichen Abfall der LF/HF kam (Lampert et al., 2003).

57 von 98 Patienten der vorliegenden Untersuchung nahmen bereits β -Blocker als Dauermedikation ein und 40 von 98 Patienten wiesen einen Zustand nach Myokardinfarkt auf. Die LF/HF konnte nicht als Prädiktor für arterielle Hypotonie eingesetzt werden; aus diesem Grund sollte die Dauermedikation mit als ursächlich diskutiert werden.

Hanss und Kollegen verglichen aktuell die Aussagekraft der Total Power mit der des LF/HF-Quotienten bezüglich des Risikos, arterielle Hypotonien während der Anästhesieeinleitung vorherzusagen (Hanss et al., 2008). Untersucht wurden durchschnittlich 67-jährige Patienten aus dem Bereich Abdominal- und Gefäßchirurgie. Die Arbeit bestand aus einem retrospektiven und einem prospektiven Teil. Retrospektiv konnte ein Grenzwert der Total Power für hämodynamische Ereignisse ermittelt werden, der prospektiv bestätigt wurde. Patienten mit Total Power $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ zeigten einen niedrigeren MAP mit erhöhtem Bedarf an Ephedrin (durchschnittlich 6,0 mg) als die Patienten mit einer Total Power $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ (durchschnittlich 3,0 mg Vasopressorbedarf) während der Einleitung.

An 98 kardialen Hochrisikopatienten konnte in der vorliegenden Studie die Total Power nicht dazu beitragen, Patienten mit Blutdruckabfall und folglich erhöhtem Bedarf an Vasopressoren, von den nicht gefährdeten zu unterscheiden. Die 53 Patienten mit einer Baseline TP $< 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ wiesen einen Noradrenalinbedarf von $9,8 \pm 14 \mu\text{g}$ auf, die Patienten mit einer Baseline TP $\geq 500 \text{ ms}^2/\text{Hz}$ einen Bedarf von $6,4 \pm 10 \mu\text{g}$.

ΔRR , die Blutdruckdifferenz vom systolischen Blutdruck zum Zeitpunkt Baseline (Ausgangswert) zum niedrigsten systolischen Blutdruck der Einleitung unterschied sich mit $46 \pm 24 \text{ mmHg}$, bzw. $45 \pm 24 \text{ mmHg}$ nicht signifikant.

Die Patienten in der Studie von Hanss und Mitarbeitern erhielten Ephedrin und nicht Noradrenalin zur Prophylaxe des Blutdruckabfalls. Die ΔRR (Blutdruckdifferenz vom systolischen Blutdruck zum Zeitpunkt Baseline ((Ausgangswert)) zum niedrigsten systolischen Blutdruck der Einleitung) wurde nicht angegeben; diese Tatsache erschwert den Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Weitere Studien zur Total Power sind notwendig und sinnvoll.

4.4.2 Der Einfluss des Lebensalters auf die HRV

Es ist festzustellen, dass es sich in beiden Studien von Hanss und Kollegen um junge Frauen handelte, die im Durchschnitt 32,6 Jahre (Hanss et al., 2005) bzw. 33,7

Jahre alt (Hanss et al., 2006a) waren. Einige Arbeitsgruppen betonen den Einfluss des Lebensalters auf die HRV (Umetani et al., 1998, Parati and Di Rienzo, 2003). So zeigten Umetani und Mitarbeiter die Assoziation von erhöhtem Lebensalter und abnehmender HRV (Umetani et al., 1998). Auch Daten von Meyhoff und Kollegen bestätigten an 32 im Durchschnitt 74,5-jährigen Patienten, ASA I-III, die elektiv eine Spinalanästhesie für einen Eingriff an der unteren Extremität erhielten, dass LF (143 ms²) und HF (70 ms²) im Vergleich zu Untersuchungen an jüngeren Patienten (Ogawa et al., 2006) niedriger waren. Die Patienten der Untersuchung von Ogawa und seinem Team waren im Durchschnitt 37,5 Jahre alt. Die LF lag mit 650 ms², die HF mit 261 ms² deutlich höher als bei den älteren Patienten. Hanss und Mitarbeiter konnten jedoch zeigen, dass bei männlichen Patienten mit einer ASA- Klassifikation von I-II, deren Durchschnittsalter im Mittel um 70 Jahre lag, die Prädiktion der LF/HF in Bezug auf postspinale Hypotonie aussagekräftig war (Hanss et al., 2006b). In Frage gestellt und nicht bestätigt wurde der LF/HF Grenzwert von 2,5 durch die Studie von Meyhoff und Kollegen (Meyhoff et al., 2009). Ein Vergleich beider Untersuchungen zeigt einen unterschiedlichen Studienaufbau. Die Patienten der Untersuchung von Meyhoff und Mitarbeitern bekamen vor Durchführung der Spinalanästhesie keine Prähydratation. In den Untersuchungen von Hanss und Kollegen wurde allen Patienten 500 ml Kolloidinfusion vor Durchführung der Spinalanästhesie verabreicht (Hanss et al., 2005, Hanss et al., 2006a, Hanss et al., 2006b). Der Altersunterschied der Patienten war gering. Die von Hanss und seinem Team untersuchten Patienten waren im Durchschnitt fünf Jahre jünger (Hanss et al., 2006b) als die von Meyhoff und seinem Team (Meyhoff et al., 2009). Das Alter dürfte folglich keine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse sein.

4.4.3 Der Einfluss des Geschlechts auf die HRV

Neben dem Einfluss des Lebensalters (Umetani et al., 1998, Parati and Di Rienzo, 2003), wird auch der Einfluss des Geschlechts auf die HRV diskutiert (Umetani et al., 1998, Parati and Di Rienzo, 2003). In der vorliegenden Studie wurden 19 Frauen und 79 Männer eingeschlossen, die im Durchschnitt 67 Jahre alt waren. Hier dürfte ein Einfluss des Geschlechts auf die HRV jedoch gering sein, denn der geschlechtsspezifische Einfluss auf die HRV nimmt mit Erreichen eines höheren Lebensalters ab (Umetani et al., 1998). Bei 50-jährigen Patienten war der Einfluss des Geschlechtes auf die HRV im Gegensatz zu jüngeren Patienten nicht mehr

festzustellen; die HRV war bei unter 30-jährigen Frauen niedriger als bei Männern gleichen Alters.

4.5 Prophylaktische Vasopressorgabe

Für die Therapiegruppe 3 mit 11 Teilnehmern wurde Noradrenalin zur Prophylaxe einer arteriellen Hypotonie verwandt. „Die Wirkung von Noradrenalin an α -und β_1 -Adrenorezeptoren ist weitgehend mit der von Adrenalin vergleichbar, während die Wirkung an β_2 -Adrenorezeptoren aber deutlich geringer ist“ (Schutz et al., 2000). Die Wirkung an den α -Rezeptoren vermittelt eine periphere Vasokonstriktion, die jedoch nicht das Herzminutenvolumen beeinflusst. Noradrenalin führt als Vasopressor über eine Steigerung des systemischen Perfusionsdruckes zu einer Erhöhung des koronaren und zerebralen Perfusionsdruckes sowie des renalen Filtrationsdruckes (Schutz et al., 2000). Unsere Patienten erhielten perfusorgesteuert Noradrenalin (0,03 $\mu\text{g/kg/min}$) in 500 ml Sterofundin® über eine IVAC-Pumpe (IVAC Star Flow, 6, 128779 NC, Typ 581 CG). Die körporgewichtsadaptierte Menge verhinderte gegenüber den Kontrollgruppen signifikant einen Blutdruckabfall (Blutdruck systolisch $< 80 \text{ mmHg}$) ohne Nebenwirkungen zu verursachen. Nach der aktuellen Datenlage scheint es sinnvoll, gerade Noradrenalin zur Prophylaxe einzusetzen. Morelli und Kollegen zeigten, dass bei Einleitung einer Allgemeinanästhesie Noradrenalin zur Prophylaxe einer arteriellen Hypotonie geeignet ist. Noradrenalin wies keine kardialen Nebenwirkungen wie ST-Streckenveränderungen oder Arrhythmien auf. Außerdem waren keine Nonresponder zu verzeichnen (Morelli et al., 2005). Einige Patienten in unserer Studie nahmen ACE-Hemmer. Patienten unter ACE-Hemmer-Dauertherapie sind prädestiniert Blutdruckabfälle bei Einleitung einer Allgemeinanästhesie zu erleiden (Colson P et al., 1992). Bei Patienten, die dauerhaft ACE-Hemmer einnehmen, wirkt Noradrenalin zur Verhinderung arterieller Hypotonien offenbar effektiver als beispielsweise Ephedrin (Morelli et al., 2005).

4.6 Limitationen der Studie

Während der HRV-Messung führte zu starkes Bewegen der Patienten zur Auslösung von Artefakten. Diese wurden jedoch durch das Gerät eliminiert oder manuell nach den Empfehlungen der Task Force (Electrophysiology, 1996) entfernt. Des Weiteren konnten nur an Patienten mit Sinusrythmus HRV-Analysen durchgeführt werden.

Das Risiko von 9-23 % für die Entwicklung arterieller Hypotonien während der Narkoseeinleitung (Borghi et al., 2002, Reich et al., 2005) unterstreicht die Notwendigkeit, eine geeignete Methode zur Detektion dieser Patienten zu finden. Die unterschiedliche Gruppengröße dieser Studie verdeutlicht hingegen die Schwierigkeit, die HRV-Messung in der Allgemeinanästhesie einzusetzen, denn Komorbidität und die damit einhergehende Dauermedikation beeinflussen die HRV. Der LF/HF-Quotient konnte anders als in der Spinalanästhesie nicht zur Risikostratifikation herangezogen werden. Die Einteilung wurde mittels des LF/HF-Quotienten vorgenommen und erklärt das Zustandekommen der unterschiedlichen Gruppengröße.

4.7 Ausblick

Es war notwendig und sinnvoll die Ergebnisse aus zahlreichen Studien, die bei Patienten unter der Spinalanästhesie durchgeführt worden waren, bei Patienten unter Allgemeinanästhesie prospektiv zu prüfen. Die Prüfung für den LF/HF-Quotienten ist in dieser Untersuchung erfolgt. Die Dauermedikation könnte dafür ursächlich sein, dass der LF/HF-Quotient nicht zur Risikostratifikation eingesetzt werden kann.

Folgestudien könnten prüfen, in wie weit sich die Dauermedikation auf andere HRV-Parameter, beispielsweise die Total Power, auswirkt.

Es ist festzuhalten, dass mit der Dosierung von Noradrenalin in der Dosis von 0,03 µg/kg/min, ein Regime gefunden wurde, das ohne Nebenwirkungen eingesetzt werden kann. Somit konnte das Ziel der Studie, perioperative Morbidität und Mortalität durch Verhinderung arterieller Hypotonie zu senken, erreicht werden.

Um dieses Regime zukünftig standardisiert klinisch einzusetzen, wäre es wünschenswert, das Ergebnis in nachfolgenden Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten zu bestätigen.

5. Zusammenfassung

Durch Einflüsse des autonomen Nervensystems ist der Abstand von einem Herzschlag zum nächsten nicht exakt gleich, sondern variabel. Die so genannte Herzfrequenzvariabilität bezeichnet die physiologische Variation von einem Herzschlag zum nächsten. Die Messung der Herzfrequenzvariabilität ist eine nichtinvasive Methode um den Zustand des autonomen Nervensystems (bestehend aus Parasympathikus und Sympathikus) zu beurteilen. Mit Hilfe eines EKGs kann die Variabilität der Herzfrequenz gemessen und Computer gestützt ausgewertet werden. Ergebnis dieser Auswertung ist ein Power Spektrum. Die Fläche unter dem Powerspektrum ist die Total Power. Das Powerspektrum wird in drei Teilbereiche mit verschiedenen Frequenzbereichen zwischen 0,003 und 0,4 Hz, unterschieden. Der niedrige Frequenzbereich bildet Einflüsse von Parasympathikus und Sympathikus ab, der hohe Frequenzbereich den alleinigen Einfluss des Parasympathikus. Als kennzeichnende Größe für das Verhältnis von parasympathischer zu sympathischer Aktivität gilt der Quotient aus niedrigem und hohem Frequenzbereich (Low Frequency to High Frequency Ratio). Bei Patienten, die sich einer Spinalanästhesie unterziehen mussten, konnte in Vorarbeiten ein Grenzwert für diesen Quotienten ermittelt werden. Eine $LF/HF \geq 2,5$ vor Durchführung der Spinalanästhesie (entsprechend einer erhöhten sympathischen Aktivität), war dabei mit dem Risiko vergesellschaftet, arterielle Hypotonien (systolischer Blutdruck unter 80 mmHg) nach Durchführung einer Spinalanästhesie zu entwickeln.

Arterielle Hypotonien bei Einleitung einer Allgemeinanästhesie haben negative Auswirkungen auf das perioperative Outcome. Deshalb sollte in der vorliegenden Untersuchung die Aussagekraft des Quotienten aus niedrigem und hohem Frequenzbereich bezüglich der Prädiktion arterieller Hypotonien für die Allgemeinanästhesie geprüft werden.

Bisher liegen keine evidenzbasierten Daten vor, ob Vasopressoren- oder Volumengabe zur Prophylaxe von Blutdruckabfällen bei Einleitung einer Allgemeinanästhesie geeigneter ist. Deshalb wurde die standardisierte Infusion eines Vasopressors zur Prophylaxe einer arteriellen Hypotonie eingesetzt und mit dem Blutdruckverhalten einer Kontrollgruppe verglichen.

Nach Genehmigung des Antrages durch die Ethikkommission wurden 98 Patienten der ASA-Klassifikation II und III (Klassifikation der Amerikanischen Gesellschaft für

Anästhesieologie), die sich einem operativen Eingriff am Herzen in Hypothermie unterziehen mussten, in die Untersuchung eingeschlossen. Die Einleitung der Anästhesie erfolgte standardisiert mit Propofol als target controlled infusion (TCI) mit einer Plasmazielkonzentration von 4 µg/ml und Sufentanil (0,8 µg/kg). Zur Muskelrelaxierung erhielten die Patienten 0,6 mg/kg Rocuronium. Anhand des LF/HF-Quotienten erfolgte eine Randomisierung in drei Gruppen. Patienten der Kontrollgruppe hatten als Ausgangswert einen LF/HF-Quotienten von $< 2,5$, die Patienten der pathologischen Kontrollgruppe von $\geq 2,5$, ebenso die Patienten der Therapiegruppe. Diese erhielten während der gesamten Anästhesieeinleitung körpergewichtsadaptiert Noradrenalin (Arterenol®, 0,03 µg/kg/min).

In der Kontrollgruppe (50 Patienten) traten bei 5 Patienten arterielle Hypotonien (niedrigster systolischer Blutdruck durchschnittlich 97 ± 17 mmHg) auf und 25 Patienten erhielten Noradrenalin (durchschnittlich $6,7 \pm 10$ µg).

In der pathologischen Kontrollgruppe (37 Patienten) traten bei 6 Patienten arterielle Hypotonien (niedrigster systolischer Blutdruck 90 ± 18 mmHg) auf und 27 Patienten erhielten Noradrenalin (durchschnittlich $10,9 \pm 16$ µg).

Zwischen den Gruppen bestand kein Unterschied zwischen niedrigstem systolischem Blutdruck, Anzahl der Patienten mit einer arteriellen Hypotonie, durchschnittlicher Noradrenalingabe und der Anzahl der Patienten, die dieses erhielten.

Der durchschnittliche Noradrenalinverbrauch in der Therapiegruppe war mit $40,5 \pm 7$ µg gegenüber Gruppe 1 und 2 signifikant ($p = < 0,05$) höher. In dieser Gruppe traten keine arteriellen Hypotonien auf (niedrigster systolischer Blutdruck 112 ± 20 mmHg). Der Blutdruckabfall in Gruppe 3 war mit lediglich 18 ± 24 mmHg signifikant ($p < 0,05$) niedriger als in den beiden Kontrollgruppen.

Arterielle Hypertonien (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg) fünf Minuten nach der Narkoseinduktion traten bei jeweils 7, 5 und 2 Patienten (Kontrollgruppe, pathologische Kontrollgruppe und Therapiegruppe) auf ($p =$ nicht signifikant).

Die Receiver- Operating Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) ergab, dass das Kriterium Total Power < 500 ms²/Hz und Total Power ≥ 500 ms²/Hz nicht geeignet ist, die Patienten, die einen Blutdruckabfall (Δ RR = präoperativer systolischer Blutdruck abzüglich dem niedrigsten gemessenen Wert des systolischen Blutdruckes der Einleitung) zeigen, zu identifizieren. (Fläche unter der Kurve = 0,5036; p-Wert = 0,9549).

Aus den Untersuchungen geht hervor, dass mit der körpergewichtsadaptierten Noradrenalingabe von 0,03 µg/kg/min eine Dosierung gewählt wurde, die geeignet ist, bei Einleitung einer Allgemeinanästhesie einen Blutdruckabfall zu verhindern, ohne zu arteriellen Hypertonien zu führen.

Weitere randomisierte klinische Studien sind notwendig um die gewählte Dosierung an einer größeren Patientenpopulation zu überprüfen.

Der LF/HF-Quotient sowie die Total Power waren bei kardiovaskulären Risikopatienten nicht geeignet, Patienten zu identifizieren die nach Einleitung eine arterielle Hypotonie entwickelten.

Offensichtlich sind Vorerkrankungen und Dauermedikation der Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren einflussreicher als bisher angenommen.

Weitere Studien bezüglich des Einflusses der Dauermedikation und von Vorerkrankungen auf die Herzfrequenzvariabilitätsmessung sollten erfolgen.

6. Literaturverzeichnis

Akselrod S, Gordon D, Ubel F A, Shannon D C, Berger A C, Cohen R J: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control.
Science 1981; 213: 220-2.

Borgeat A, Wilder-Smith O H, Suter P M: The nonhypnotic therapeutic applications of propofol.
Anesthesiology 1994; 80: 642-56.

Borghi B, Casati A, Luorio S, Celleno D, Michael M, Serafini P, Pusceddu A, Fanelli G: Frequency of hypotension and bradycardia during general anesthesia, epidural anesthesia, or integrated epidural-general anesthesia for total hip replacement.
J Clin Anesth 2002; 14: 102-6.

Buggy D, Higgins P, Moran C, O'Brien D, O'Donovan F, McCarroll M: Prevention of spinal anesthesia-induced hypotension in the elderly: comparison between preanesthetic administration of crystalloids, colloids, and no prehydration.
Anesth Analg 1997; 84: 106-10.

Chamchad D, Arkoosh V A, Horrow J C, Buxbaum J L, Izrailtyan I, Nakhamchik L, Hoyer D, Kresh J Y: Using heart rate variability to stratify risk of obstetric patients undergoing spinal anesthesia.
Anesth Analg 2004; 99: 1818-21, table of contents.

Colson P, Saussine M, Séguin J R, Cuchet D; Chaptal P A; Roquefeuil B: Hemodynamic effects of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors.
Anesth Analg 1992; 74: 805-8.

Deegan R J: Propofol: a review of the pharmacology and applications of an intravenous anesthetic agent.
Am J Med Sci 1992; 304: 45-9.

Deutschmann C S, Harris A P, Fleisher L A: Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: a possible explanation for propofol-induced bradycardia. *Anesth Analg* 1994; 79: 373-7.

Elektrophysiologie: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 1996; 93, 1043-65.

Fleisher L A: Heart rate variability as an assessment of cardiovascular status. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 659-71.

Fleisher L A, Anderson G F: Perioperative risk: how can we study the influence of provider characteristics? *Anesthesiology* 2002; 96: 1039-1041.

Fleisher L A, Frank S M, Sessler D I, Cheng C, Matsukawa T, Vannier C A: Thermoregulation and heart rate variability. *Clin Sci (Lond)* 1996; 90: 97-103.

Gummert J F, Funkat A, Beckmann A, Schiller W, Hekmat K, Ernst M, Haverich A: Cardiac Surgery in Germany During 2007: A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 328-36.

Hanss R, Bein B, Ledowski T, Lehmkuhl M, Ohnesorge H, Scherker W, Steinfath M, Scholz J, Tonner P H: Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2005; 102: 1086-93.

Hanss R, Bein B, Francksen H, Scherkl W, Bauer M, Doerges V, Steinfath M, Scholz J, Tonner P H: heart rate variability-guided prophylactic treatment of severe hypotension after subarachnoid block for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2006a; 104: 635-43.

Hanss R, Bein B, Weseloh H, Bauer M, Cavus E, Steinfath M, Scholz J, Tonner P H: Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2006b; 104: 537-45.

Hanss R, Renner J, Ilies C, Moikow L, Buell O, Steinfath M, Scholz J, Bein B: Does heart rate variability predict hypotension and bradycardia after induction of general anaesthesia in high risk cardiovascular patients? *Anaesthesia* 2008; 63: 129-35.

Hon E H: The electronic evaluation of the fetal heart rate; preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 75: 1215-30.

Hopf H B, Skyschally A, Heusch G, Peters J: Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *Anesthesiology* 1995; 82: 609-19.

Houle M S, Billman G E: Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *Am J Physiol* 1999; 276: H215-23.

Huang C J, Kuok C H, Kuo T B, Hsu Y W, Tsai P S: Pre-operative measurement of heart rate variability predicts hypotension during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 542-8.

Introna R, Yodlowski E, Pruett J, Montano N, Porta A, Crumrine R: Sympathovagal effects of spinal anesthesia assessed by heart rate variability analysis. *Anesth Analg* 1995; 80: 315-21.

Jain U, Laflamme C J, Aggarwal A, Ramsay J G, Comunale M E, Ghoshal S, Ngo L, Ziola K, Hollenberg M, Mangano D T: Electrocardiographic and hemodynamic changes and their association with myocardial infarction during coronary artery bypass Surgery. A multicenter study. Multicenter study of perioperative ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology* 1997; 86: 576-91.

Jokkel G, Bonyhay I, Kollai M: Heart rate variability after complete autonomic blockade in man.

J Auton Nerv Syst 1995; 51: 85-9.

Kety S S, King B D, Horvath S M, Jeffers W S, Hafkenschiel J H: The effects of an acute reduction in blood pressure by means of differential spinal sympathetic block on the cerebral circulation of hypertensive patients.

J Clin Invest 1950; 29: 402-7.

Kimura T, Komatsu T, Hirabayashi A, Sakuma I, Shimada Y: Autonomic imbalance of the heart during total spinal anesthesia evaluated by spectral analysis of heart rate variability.

Anesthesiology 1994; 80: 694-8.

Kleinerman J, Sancetta S M, Hackel D B: Effects of high spinal anesthesia on cerebral circulation and metabolism in man.

J Clin Invest 1958; 37: 285-93.

Knuttgen D, Trojan S, Weber M, Wolf M, Wappler F: Pre-operative measurement of heart rate variability in diabetics: a method to estimate blood pressure stability during anaesthesia induction.

Anaesthesist 2005; 54: 442-9.

Lampert R, Ickovics J R, Viscoli C J, Horwitz R I, Lee F A: Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the beta-blocker heart attack trial.

Am J Cardiol 2003; 91: 137-42.

Meersschaert K, Brun L, Gourdin M, Mouren S, Bertrand M, Riou B, Coriat P: Terlipressin-ephedrine versus ephedrine to treat hypotension at the induction of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin converting-enzyme inhibitors: a prospective, randomized, double-blinded, crossover study.

Anesth Analg 2002; 94: 835-40, table of contents.

Meyhoff C S, Haarmark C, Kanters J K, Rasmussen L S: Is it possible to predict hypotension during onset of spinal anesthesia in elderly patients?

J Clin Anesth 2009; 21(1): 23-9.

Monk T G, Saini V, Weldon B C, Sigl J C: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery.

Anesth Analg. 2005; 100: 4-10.

Morelli A, Tritapepe L, Rocco M, Conti G, Orecchioni A, De Gaetano A, Picchini U, Pelaia P, Reale C, Pietropaoli P: Terlipressin versus norepinephrine to counteract anesthesia-induced hypotension in patients treated with renin-angiotensin system inhibitors: effects on systemic and regional hemodynamics.

Anesthesiology 2005; 102: 12-9.

Mutschler E, Vaupel P, Schaible S H: Drücke im Arteriellen Gefäßssystem. In Thews, Mutschler, Vaupel. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2007a: 253.

Mutschler E, Vaupel P, Schaible H G: Drücke Im Arteriellen Gefäßssystem. In Thews, Mutschler, Vaupel. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2007b: 270-76.

Ogawa Y, Iwasaki K, Shibata S, Kato J, Ogawa S, Oi Y: Different effects on circulatory control during volatile induction and maintenance of anesthesia and total intravenous anesthesia: autonomic nervous activity and arterial cardiac baroreflex function evaluated by blood pressure and heart rate variability analysis.

J Clin Anesth 2006; 18: 87-95.

Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E et al.: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog.

Circ Res 1986; 59: 178-93.

Parati G, Di Rienzo M: Determinants of heart rate and heart rate variability.
J Hypertens 2003; 21: 477-80.

Paris A, Tonner P H, Bein B, von Knobelsdorff G, Scholz J: Heart rate variability in anaesthesia.
Anaesthesiol Reanim 2001; 26: 60-9.

Pomeranz B, Macaulay R J, Caudill M A, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn K M, Barger A C, Shannon D C, Cohen R J et al.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis.
Am J Physiol 1985; 248: H151-3.

Reich D L, Bodian C A, Krol M, Kuroda M, Osinski T, Thys D M: Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery.
Anesth Analg 1999; 89: 814-22.

Reich D L, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, Bodian C A: Predictors of hypotension after induction of general anesthesia.
Anesth Analg 2005; 101: 622-8.

Scherkel W: Die Herzfrequenzvariabilität als präoperatives Instrument zur Steuerung der Prophylaktischen Therapie einer Hypotonie nach Spinalanästhesie zur geplanten Sectio Caesarea. Med Diss. Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Kiel, 2008.

Schutz W, Anhaupl T, Gauss A: Principles of catecholamine therapy. 1. characterization of clinically relevant sympathomimetics.
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2000; 35: 67-81.

Smith I, White P F, Nathanson M, Gouldson R: Propofol. An update on its clinical use.
Anesthesiology 1994; 81(4): 1005-43.

Taylor J A, Carr D L, Myers C W, Eckberg D L: Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans.

Circulation 1998; 98: 547-55.

Tramer M R, Moore R A, McQuay H J: Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity.

Br J Anaesth 1997; 78: 642-51.

Umetani K, Singer D H, McCraty R, Atkinson M: Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades.

J Am Coll Cardiol 1998; 31: 593-601.

Wilson S E, Boyack D A, Ezeife-Ugorji O C, Costarino A T: Propofol-induced bradycardia in a pediatric patient undergoing chemotherapy with the known cardiotoxic agent cytarabin.

Paediatr Anaesth 2006; 16: 702-4.

Danksagung

Für die hervorragende Zusammenarbeit und Unterstützung bin ich meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Bein, zu großem Dank verpflichtet.

Vielen Dank an die in der Operationsabteilung tätigen Anästhesisten und an das dort tätige Pflegepersonal.

Herrn Casadio ein großes Dankeschön für die Beantwortung der aufkommenden Fragen im EDV-Bereich.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum und -ort 07.05.1982, Bielefeld
 Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulbildung/Praktika

1988-2001 Rudolf-Steiner-Schule, Bielefeld
 Juli 2001 Allgemeine Hochschulreife (Note 1,8)

Studium

Oktober 2002 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
 August 2004 Ärztliche Vorprüfung (Note 2,66)
 Dezember 2008 Ärztliche Prüfung (2,0)

Praktisches Jahr

1.Tertial Chirurgie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris,
 Hôpital de la Cavale Blanche, Brest, Frankreich
 2.Tertial Innere Medizin, Klinikum Itzehoe
 3.Tertial Pädiatrie, Klinik für Allgemeine Pädiatrie,
 Klinik für Kinderkardiologie, Universitätsklinikum
 Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Facharztweiterbildung

Juni 2009 Weiterbildungsassistentin für Innere Medizin in der
 Asklepios Nordseeklinik Westerland/Sylt

Dissertation

Beginn Januar 2007 „Die Herzfrequenzvariabilität zur Prädiktion des Blutdruckabfalls nach Einleitung einer Allgemeinanästhesie.“

Tätigkeiten im Ausland

Oktober-November 2001 Pflegepraktikum, Ita Wegmann Klinik Arlesheim, Schweiz

September-Oktober 2005 Mitarbeit im Jugendzentrum der Non-Governmental-Organisation Leka Gape, Lulekani, Südafrika

März-April 2006 Famulatur, Herz- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Stellenbosch, Campus Tygerberg, Südafrika

Juli 2007 Intensivsprachkurs Französisch, Paris, Stipendium des Deutsch-Französischen Jugendwerkes

August-Dezember 2007 Viermonatiges PJ-Auslandstertial: Chirurgische Notaufnahme, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

Viszeralchirurgie, Hôpital de la Cavale Blanche, Brest, Frankreich,

Auslandsstipendium zur Förderung der Ableistung des Praktischen Jahres im Ausland, Dekanat für Medizin der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Fremdsprachen

Englisch, Französisch